

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Departamento de Toxicología y Farmacología**



**TESIS DOCTORAL**

**Anestesia cuantitativa: influencia del tamaño corporal en la eficacia de  
un nuevo dispositivo para la administración de anestésicos  
halogenados en circuitos cerrados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Pablo E. Otero**

Directores

Samanta Waxman Dova

Manuel Ignacio San Andrés Larrea

**Madrid, 2016**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA  
DEPARTAMENTO DE  
TOXICOLOGÍA Y  
FARMACOLOGÍA



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS  
VETERINARIAS

**Anestesia cuantitativa: influencia del tamaño corporal en la  
eficacia de un nuevo dispositivo para la administración de  
anestésicos halogenados en circuitos cerrados**

**Pablo E. Otero**

**Madrid, 2015**

DÑA. SAMANTA WAXMAN DOVA, JEFA DE TRABAJOS PRÁCTICOS DE LA CÁTEDRA DE ANESTESIOLOGÍA Y ALGIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES Y D. MANUEL IGNACIO SAN ANDRÉS LARREA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICAN:

Que la memoria presentada por el licenciado en veterinaria D. Pablo Ezequiel Otero, con el título de **“Anestesia cuantitativa: influencia del tamaño corporal en la eficacia de un nuevo dispositivo para la administración de anestésicos halogenados en circuitos cerrados”** ha sido realizada bajo nuestra dirección en los laboratorios de la Cátedra de Anestesiología y Algiología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Madrid, septiembre de 2015



Fdo: Manuel I. San Andrés



Fdo: Samanta Waxman

Trabajo que presenta el Licenciado D. Pablo Ezequiel Otero para aspirar al grado de Doctor

Fdo: Pablo E. Otero

Madrid, septiembre de 2015.



**ABREVIATURAS**

$\lambda$	Coefficiente de solubilidad
$\lambda_{S/A}$	Coefficiente de solubilidad sangre/aire
$\lambda_{S/G}$	Coefficiente de solubilidad sangre/gas
CAD	Concentración alveolar deseada
CAM	Concentración alveolar mínima
CRF	Capacidad residual funcional
$C_T$	Constante de tiempo
Dial <sub>VAPO</sub>	Posición del dial del vaporizador
dl	Decilitros
ETCO <sub>2</sub>	Concentración de CO <sub>2</sub> al final de la espiración
F <sub>A</sub>	Fracción alveolar
F <sub>A-ISO</sub>	Fracción alveolar de isoflurano
F <sub>A-SEV</sub>	Fracción alveolar de sevoflurano
FC	frecuencia cardíaca
FGF	Flujo de gas fresco
F <sub>I</sub>	Fracción inspirada
F <sub>I-ISO</sub>	Fracción inspirada de isoflurano
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
F <sub>I-SEV</sub>	Fracción inspirada de sevoflurano
FL <sub>CIR</sub>	Flujo circulante
FR	Frecuencia respiratoria
F <sub>V</sub>	Fracción vaporizada
GG	Grupo graso
GMV	Grupo medianamente vascularizado
GPV	Grupo pobremente vascularizado
GRV	Grupo ricamente vascularizado
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PC	Peso corporal
Q	Volumen minuto cardíaco (gasto cardíaco)
SNC	Sistema nervioso central

SpO <sub>2</sub>	Saturación de O <sub>2</sub> de la sangre arterial
V <sub>A</sub>	Ventilación alveolar
VD	Espacio muerto
VIC	Vaporizador ubicado dentro del circuito anestésico
V <sub>L</sub>	Representa al volumen pulmonar y las vías aéreas
VMR	Volumen minuto respiratorio;
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxígeno
VOC	Vaporizador ubicado fuera del circuito anestésico
vol%	Volúmenes por ciento
V <sub>S</sub>	Volumen del circuito anestésico
VT	Volumen corriente
WOB	Trabajo Respiratorio

## INDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>II.1. Anestesia cuantitativa y bajos flujos de gases frescos</b> .....	8
<b>II.2. Circuitos anestésicos</b> .....	9
<b>II.3. Gases y vapores anestésicos</b> .....	11
<b>II.3.1. Propiedades de los gases y vapores anestésicos</b> .....	11
<b>II.3.1.1. Propiedades físicas de los gases</b> .....	13
<b>II.3.1.1.1. Solubilidad de los gases</b> .....	14
<b>II.3.1.1.2. Coeficiente de solubilidad</b> .....	16
<b>II.3.2. Evolución de los gradientes de concentración de los gases anestésicos</b> .....	19
<b>II.3.2.1. Constante de tiempo</b> .....	20
<b>II.3.2.2. Concentraciones anestésicas</b> .....	21
<b>II.3.2.2.1. Fracción alveolar (<math>F_A</math>)</b> .....	22
<b>II.3.2.2.2. Fracción inspirada (<math>F_I</math>)</b> .....	24
<b>II.3.2.2.3. Fracción vaporizada (<math>F_V</math>)</b> .....	24
<b>II.3.2.3. Efecto del circuito anestésico sobre el gradiente <math>F_A/F_I</math></b> .....	25
<b>II.4. Curva de disposición de los anestésicos inhalatorios</b> .....	26
<b>II.5. Captación de los gases anestésicos</b> .....	31
<b>II.5.1. Modelos de captación de los gases anestésicos</b> .....	31
<b>II.5.1.1. Modelo de la raíz cuadrada</b> .....	31
<b>II.5.1.2. Modelo de Lin</b> .....	32
<b>II.5.2. Aplicación de los modelos de captación de los gases anestésicos</b> .....	33
<b>II.6. Circuitos anestésicos y anestesis de bajo flujo</b> .....	35
<b>II.6.1. Circuitos semi-cerrados</b> .....	36
<b>II.6.2. Circuitos Cerrados</b> .....	39
<b>II.7. Sistemas de vaporización de agentes halogenados flujo dependiente</b> .....	39
<b>II.8. Sistemas de vaporización de agentes halogenados flujo independiente</b> .....	41
<b>II.8.1. Adición volumétrica</b> .....	41
<b>II.8.2 Vaporizador dentro del circuito (VIC)</b> .....	42
<b>II.9. Oxígeno y bajo flujo</b> .....	42
<b>II.10. Acumulación de gases y compuestos de degradación en los circuitos cerrados</b> .....	44
<b>III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	46
<b>III.1. Justificación</b> .....	47
<b>III.2. Objetivos</b> .....	48
<b>III.2.1. Objetivos Generales</b> .....	48
<b>III.2.2. Objetivos Particulares</b> .....	49
<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	50
<b>IV.1. Materiales y métodos para el diseño del dispositivo empleado para realizar anestesia cuantitativa en circuitos cerrados, empleando vaporizadores flujo dependientes</b> .....	51
<b>IV.1.1. Determinación de la fracción vaporizada del vaporizador que recibe un flujo diluyente cargado con el agente halogenado que se desea vaporizar</b> .....	53



IV.1.2. Análisis de la evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el <i>circulador</i> .....	56
<b>IV.2. Protocolo anestésico empleado en las especies estudiadas</b> .....	57
IV.2.1. Animales e instrumentación.....	57
IV.2.2. Monitorización.....	59
IV.2.3. Vaporización del agente halogenado.....	60
<b>IV.3. Análisis estadístico</b> .....	61
IV.3.1. Análisis de los resultados obtenidos de la conexión de vaporizadores en serie.....	62
IV.3.2. Evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el <i>circulador</i> .....	62
IV.3.3. Análisis de los resultados obtenidos de la medición de los gases movilizados dentro del sistema.....	62
<b>V. RESULTADOS</b> .....	63
<b>V.1. Diseño del dispositivo</b> .....	64
V.1.1. Determinación de la fracción vaporizada del vaporizador que recibe un flujo diluyente cargado con el agente halogenado que se desea vaporizar.....	64
V.1.2. Evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el <i>circulador</i> .....	67
<b>V.2. Resultados obtenidos de la medición de los gases movilizados dentro del sistema para las distintas especies</b> .....	68
V.2.1. Utilización del dispositivo en caballos.....	69
V.2.1.1. Anestesia con isoflurano en caballos.....	69
V.2.1.2. Anestesia con sevoflurano en caballos.....	73
V.2.2. Utilización del dispositivo en perros.....	77
V.2.2.1. Anestesia con isoflurano en perros.....	77
V.2.2.2. Anestesia con sevoflurano en perros.....	81
V.2.3. Utilización del dispositivo en ratas.....	85
V.2.3.1. Anestesia con isoflurano en ratas.....	85
V.2.3.2. Anestesia con sevoflurano en ratas.....	88
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	91
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	106
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	109
<b>IX. ANEXO</b> .....	121

## ***I. RESUMEN***

## I. RESUMEN

Los métodos tradicionales de vaporización de líquidos anestésicos volátiles están compuestos por vaporizadores que se ubican fuera del circuito anestésico y movilizan el vapor impulsado por una columna de gas diluyente, generalmente el oxígeno. La casi totalidad de las máquinas anestésicas emplean este método de vaporización conocido como VOC (por sus siglas en inglés, Vaporizer Outside the Circuit). Cuando se emplea un vaporizador ubicado fuera del circuito, el volumen de vapor anestésico incorporado al sistema depende del flujo de gas fresco que atraviesa el vaporizador, es decir que es directamente proporcional a él. El volumen de gas fresco necesario para incorporar la dosis de vapor adecuado para cada fase del ciclo anestésico genera un exceso de volumen que debe ser eliminado del circuito minuto a minuto. Esta es la razón por la cual, cuando se emplea este método de vaporización no se puede cerrar el circuito anestésico, lo cual conlleva a un consumo excesivo de anestésico. Esto tiene consecuencias sobre el costo del procedimiento, la contaminación del ambiente de trabajo y del medio ambiente y en cierta medida también sobre el paciente. La mayor desventaja que presenta reducir el flujo de gas fresco es que aumenta el tiempo necesario para promover cambios en la concentración anestésica del circuito. La forma más sencilla de resolver este inconveniente es emplear métodos de vaporización que se independicen de la columna de gas fresco para incorporar el vapor anestésico.

El objetivo del presente estudio fue diseñar y evaluar la eficacia de un sistema de vaporización que permita cerrar el circuito anestésico desde el inicio del procedimiento, reduciendo al máximo el consumo, sin limitar el volumen de vapor a incorporar al sistema.

Para ello, se introdujo una bomba que impulsa en forma continua y regulada la mezcla de gases existentes en el circuito a través de un vaporizador flujo dependiente, diseñado para trabajar fuera del circuito anestésico (*circulador*). De esta manera, el vaporizador queda localizado dentro del circuito anestésico. El flujo circulante, que es una mezcla del gas fresco incorporado más los gases espirados (luego de atravesar por un absorbente para evitar la recirculación del dióxido de carbono), es forzado por la presión generada por la bomba a través del vaporizador incorporando el vapor necesario. De esta manera, puede realizarse una anestesia cuantitativa, adaptando el

consumo de anestésico a los requerimientos del paciente. El oxígeno es adicionado por un flujímetro calibrado para liberar un volumen similar a los requerimientos metabólicos del paciente. El aporte de anestésico se regula mediante dos mecanismos. Por un lado se ajusta mediante un flujímetro adicional interpuesto entre la bomba y el vaporizador que regula la columna de gas ofrecida a este último y por el otro con el dial del vaporizador. Como el acúmulo de vapor de agua dentro del circuito es una consecuencia, una trampa de agua es interpuesta a la salida de la bomba para reducir la condensación en el flujímetro y el vaporizador.

El dispositivo fue probado en diferentes especies animales (caballos, perros y ratas) con diferentes pesos corporales (aproximadamente 500, 25 y 0,3 kg, respectivamente), con circuitos de diferentes volúmenes (42, l para caballos y 6,2 l para perros y ratas), con flujos circulantes de 5 l en equinos y 1 l en caninos y ratas y con dos agentes anestésicos diferentes (isoflurano y sevoflurano). El vapor anestésico en la fracción inspirada y espirada del animal fue registrado mediante un analizador de gases anestésicos. Para certificar la ausencia de reinhalación, el dióxido de carbono fue medido mediante capnografía.

El dial del vaporizador fue regulado para lograr una Fracción Alveolar ( $F_A$ ) preestablecida (entre 1 y 1,3 CAM de cada agente anestésico en cada especie). Para el isoflurano, el dial del vaporizador se mantuvo en la posición 5%, 2% y 1% hasta lograr la  $F_A$  preestablecida en caballos, perros y ratas, respectivamente. Una vez lograda la  $F_A$  deseada, el dial del vaporizador fue posicionado en 1,5%, 1% y 0,4% en caballos, perros y ratas, respectivamente y luego se mantuvo sin modificaciones durante el resto del procedimiento. Cuando el agente halogenado fue sevoflurano, el dial del vaporizador se mantuvo en la posición 6%, 3% y 1% hasta lograr la  $F_A$  deseada en caballos, perros y ratas, respectivamente. Una vez lograda la  $F_A$  preestablecida, el dial del vaporizador fue posicionado en 1,5%, 1% y 0,5% en caballos, perros y ratas, respectivamente, y se mantuvo sin modificaciones durante el resto del procedimiento.

En todos los casos la fracción alveolar preestablecida se alcanzó aproximadamente a los 10 minutos de haber accionado el vaporizador. La fracción alveolar se mantuvo constante durante todo el periodo del estudio sin modificar el dial del vaporizador ni el flujo circulante ( $1,3 \pm 0,2$ ,  $1,6 \pm 0,1$  y  $1,4 \pm 0,1$  vol% de

isoflurano en caballos, perros y ratas, respectivamente y  $2,8 \pm 0,3$ ,  $3,0 \pm 0,2$  y  $2,9 \pm 0,16$  vol% de sevoflurano en caballos, perros y ratas, respectivamente). No se detectó reinhalación de CO<sub>2</sub> en ningún caso. La fracción inspirada de O<sub>2</sub> se mantuvo siempre por encima del 60%, en todos los animales estudiados.

Se podría concluir que la innovación propuesta permite cerrar totalmente cualquier circuito circular de anestesia, independientemente del vaporizador flujo-dependiente empleado, realizar una anestesia balanceada, reducir la constante de tiempo del circuito tanto como se desee y reducir el espacio muerto del circuito, aún en animales de escaso peso corporal.

## SUMMARY

When working with a vaporizer located outside the breathing circuit, the anesthetic vapour delivered into the system is dependent on fresh gas flow (FGF). This may be a major disadvantage for the complete closure of the anesthetic circuit. Also, when using low flow anesthesia, another disadvantage may be the difficulty in producing rapid changes in the anesthetic effect without FGF adjustments, due to the long time constant of the low flow circuits. Flow-independent delivery of volatile agents is an excellent alternative for overcoming these difficulties. Standard methods are placing the vaporizer inside the circuit (VIC) or injecting a calculated volume of the liquid agent directly into the circuit.

The purpose of this study was to design and to evaluate the efficacy of a fresh gas flow independent-system that allows closing the anesthetic circuit from the beginning of the procedure without restricting the volume of anesthetic vapour delivered to the system and minimizing drug consumption. In order to do so, a pump that propels the patient circle system gases in a continuous flow through a standard vaporizer (vaporizer outside the circuit, VOC) was introduced. The circulating flow, which is now a mixture of the anesthetic gas and the exhaled gases (after CO<sub>2</sub> has been removed by the absorbent), is used to make the vaporizer work, thus the vaporizer is independent of the fresh gas flow. With this method, we can provide a quantitative anesthesia, adapting the gases delivery to the patient's requirements. Oxygen is provided by a flowmeter calibrated to deliver the patient's metabolic uptake. This is determined by keeping

constant the volume and the available oxygen concentration of the system. Volatile anesthetic requirements are adapted to patient's uptake on each one of the anesthetic phases, setting the circulating flow and the vaporizer dial. In order to regulate the circulating flow, a flowmeter is introduced between the circulator and the vaporizer. As the humidity is an expected result of the circulator mixing effect, a water trap is added at the exit of the pump, reducing the water vapour condensation in the flowmeter and the vaporizer. The circuit remains closed during the entire procedure.

The study was performed in three different species (horses, dogs and rats) with different body weights (approximately, 500, 25 and 0,3 kg), using circuits of different volume (42,2 l for horses, 6,2 l for dogs and rats), different circulating flows (5 l for horses, 1 l for cats and dogs) and two different volatile agents (isoflurane and sevoflurane). Anesthetic levels were measured at the inspired and expired fractions by means of an anesthetic gas analyzer.

At the beginning of the study, the vaporizer was set in order to achieve a desired alveolar concentration of about 1 to 1.3 MAC of the anesthetic agent in each species. The isoflurane vaporizer was set at 5%, 2% y 1% until the desired alveolar concentration was reached and at 1.5%, 1% y 0.4% afterwards, in horses, dogs and rats, respectively. For sevoflurane, the vaporizer was set at 6%, 3% y 1% until reaching the desired concentration and then at 1.5%, 1% y 0.5%, in horses, dogs and rats, respectively.

In all cases, the desired alveolar concentration was reached at approximately ten minutes after the beginning of drug delivery. Alveolar concentrations remained constant at the desired level ( $1.3 \pm 0.2$ ,  $1.6 \pm 0.1$  and  $1.4 \pm 0.1$  vol% of isoflurane, in horses, dogs and rats, respectively and  $2.8 \pm 0.3$ ,  $3.0 \pm 0.2$  and  $2.9 \pm 0.16$  vol% of sevoflurane, in horses, dogs and rats, respectively) for the entire study without modifying the vaporizer setting nor the circulating flow. No re-breathing of CO<sub>2</sub> was detected and the inspired O<sub>2</sub> concentration remained always above 60% in all animals.

It could be concluded that, with this method, any circular circuit could be closed, a quantitative anesthesia might be achieved, time constant can be reduced as much as

necessary and CO<sub>2</sub> re-breathing can be avoided, independent of the type of vaporizer used and the size of the patient.

## ***II. INTRODUCCIÓN***



## II. INTRODUCCIÓN

### II.1. Anestesia cuantitativa y bajos flujos de gases frescos

La anestesia cuantitativa, por definición, es aquella en la que el volumen de cada uno de los gases administrados al sistema se adapta precisamente a la captación individual del animal, evitando la salida de cualquier elemento ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{O}_2$ , agente halogenado, etc.) fuera del sistema (Lowe y Ernst, 1981). La posibilidad de que parte, o mejor aún, la totalidad de los gases espirados por el paciente sean reinhalados, permite disminuir el aporte de vapor anestésico, reduciendo el consumo del agente elegido y, por tanto, los costos del procedimiento (Boulogne y col., 1987, Aldrete, 1995). Además, cuando se trabaja con bajos flujos, aún sin cerrar totalmente el sistema, se conserva el calor (Aldrete, 1987; Henriksson y col., 1997) y la humedad en el circuito (Anger y col., 1990; Kleemann, 1994), lo que mejora la clínica del paciente anestesiado (Bengtson y col 1989; Baum, 2001). Concomitantemente, una reducción en el flujo de gases anestésicos redundará también en una menor contaminación en la sala de operaciones (Meier y col., 1995) pero fundamentalmente sobre el medio ambiente (Smith, 1995). Si bien la cantidad de gases anestésicos que son eliminados a la atmósfera como subproducto de la práctica anestésica veterinaria, es insignificante en relación con la proveniente de quirófanos de medicina humana, es importante comprometerse con el problema que significa la polución y contribuir a mejorar las condiciones de vida en el planeta. La anestesia produce del 3 al 12% del  $\text{N}_2\text{O}$  global. Los gases anestésicos deterioran la capa de ozono por reacción del cloro y óxido nítrico liberado respectivamente. Además el óxido nitroso colabora con el calentamiento del planeta (Smith, 1995). De manera adicional, la reducción del consumo lleva implícita una menor manipulación y llenado de los vaporizadores redundando en una menor exposición directa del personal afectado a esta tarea.

El uso de circuitos de anestesia que permiten la reinhalación y la disminución del flujo de gases frescos (FGF) son maniobras tan antiguas como la anestesia por inhalación misma (Waters, 1924). Su incorporación a la práctica, inclusive en animales de escasa talla, es cada vez más una realidad de la anestesiología (Gale y col., 2015). Esta técnica permite incorporar en forma rutinaria anestésicos de última generación, sin alterar sustancialmente el costo del evento además de sumar una importante lista de

ventajas como la estabilidad hemodinámica y el acortamiento en las fases de inducción y recuperación. Sin embargo, cuando se emplean circuitos anestésicos estándar y vaporizadores agente-específicos, bypass-variable, temperatura y flujo compensado, el aporte de vapor anestésico es dependiente del flujo de gas fresco. Esto dificulta la implementación de técnicas de bajo flujo e imposibilita la práctica de la anestesia cuantitativa, cuestión que se ve agravada por el enorme rango de tamaño de los animales con los que se debe tratar en éste ámbito.

### **II.2. Circuitos anestésicos**

Los circuitos anestésicos son componentes de las máquinas de anestesia empleados para vehiculizar los gases suministrados al paciente. Éstos persiguen los siguientes propósitos:

- Acarrear los gases anestésicos hasta la vía aérea.
- Eliminar el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) presente en la columna de gases espirados.
- Separar los gases anestésicos de los gases de la atmósfera.
- Acondicionar los gases anestésicos (temperatura, humedad).

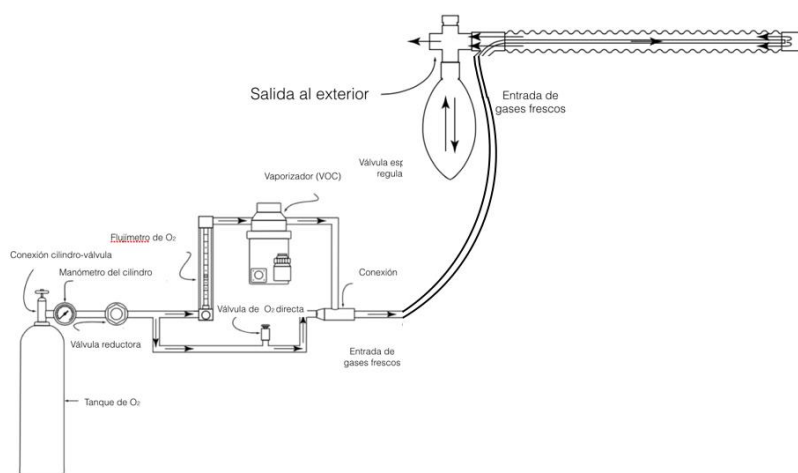
Así, los circuitos anestésicos se convierten no sólo en meros vehiculizadores de gases sino en una interfase interactiva que conecta al individuo con la máquina anestésica (Baum, 2001).

Los circuitos anestésicos se clasifican en dos grandes grupos. Los circuitos de no reinhalación (figura II.1) y los circuitos que admiten la reinhalación de los gases espirados (figura II.2). En los circuitos de no reinhalación o circuitos lineales, los gases espirados por el paciente son eficientemente eliminados durante la pausa espiratoria con la ayuda de un elevado FGF. Aunque estos dispositivos poseen algunas ventajas como la escasa resistencia al flujo de gases, la casi nula constante de tiempo (ver apartado II.3.2.1) y la particularidad de no sumar espacio muerto a la vía aérea, no permiten reducir el FGF y mucho menos realizar una anestesia cuantitativa (Moyle y col., 1998).

La eficacia de los sistemas de no reinhalación controlados por flujo puede calcularse aplicando la siguiente fórmula (Mushin y Jones, 1987):

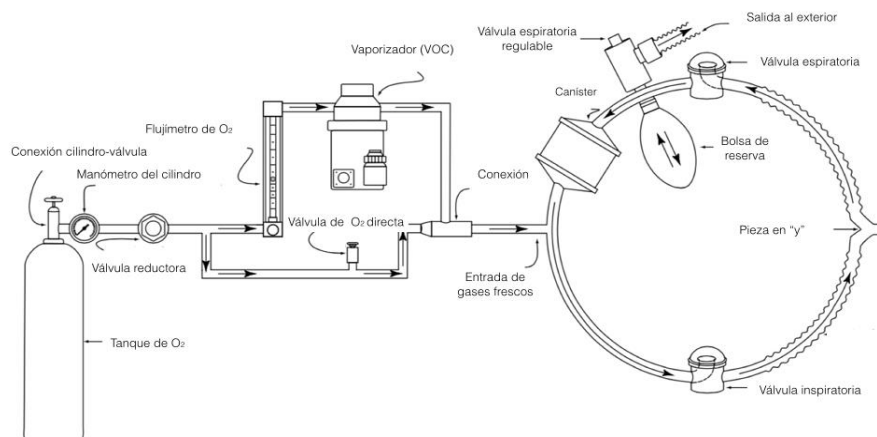
$$\text{Eficiencia} = \text{VMR} / \text{FGF}_{\min}$$

donde VMR es el volumen minuto respiratorio del animal conectado al circuito y  $\text{FGF}_{\min}$  es el mínimo flujo de gas fresco que evita la reinhalación de  $\text{CO}_2$ .



**Figura II.1.** Esquema de una máquina de anestesia acoplada a un circuito de no reinhalación. (Adaptado de: Mosley, 2015)

Los circuitos que admiten la reinhalación o circuitos circulares, permiten que los gases que no llegan a la vía aérea del paciente o no son captados por él y están presentes en la columna de aire espirado puedan ser parcial o completamente reinhalados en la siguiente inspiración, luego de la remoción del  $\text{CO}_2$  y la adición del volumen de gases anestésicos (oxígeno, agentes halogenados, etc.) “consumidos” en el ciclo respiratorio anterior. La presencia en estos circuitos de dispositivos que remuevan el  $\text{CO}_2$  exhalado es indispensable ya que es la única manera de evitar la reinhalación de gases indeseados. Aunque estos circuitos son indispensables para ejecutar una anestesia cuantitativa, ésta es impracticable cuando se emplean métodos de vaporización flujo dependiente. Este es el caso de los vaporizadores empleados en la actualidad que se ubican fuera del circuito anestésico y trabajan con un rango de flujo inadecuado para mantener el circuito cerrado.



**Figura II.2.** Esquema de una máquina de anestesia acoplada a un circuito circular. Adaptado de: (Adaptado de: Mosley, 2015)

### II.3. Gases y vapores anestésicos

Los anestésicos inhalatorios de última generación son líquidos volátiles que se diluyen en diferentes proporciones con distintos gases como por ejemplo el oxígeno, el aire y el óxido nitroso. De la presión parcial que éstos logren en aire alveolar (concentración alveolar del anestésico) dependerá la presión parcial de la mezcla anestésica en el paciente, es decir en la sangre y otros tejidos, como por ejemplo el sistema nervioso central (SNC).

La evolución de la concentración alveolar del gas anestésico se encuentra estrechamente ligada a la composición de la mezcla gaseosa que llega a la vía aérea. La interacción entre el sistema de vaporización empleado y el circuito anestésico utilizado repercutirá en la evolución del mencionado gradiente y por tanto en el derrotero de la anestesia.

A continuación se expondrán algunos principios básicos, necesarios para comprender el comportamiento de los gases anestésicos en las diferentes partes del sistema (vaporizador, circuito, individuo, etc.).

#### II.3.1. Propiedades de los gases y vapores anestésicos

Se denomina vapor al estado gaseoso de los cuerpos que son líquidos o sólidos en las condiciones ordinarias de presión y temperatura. El cambio de estado líquido a vapor se denomina vaporización y la reconversión del vapor al estado líquido se conoce como condensación. Si bien es cierto que los vapores se apartan considerablemente del comportamiento de los gases perfectos, las leyes fundamentales que los estudian pueden aplicarse, tolerando un elevado margen de error, para comprender y analizar algunas de las conductas de los agentes empleados en la anestesia por inhalación.

Por lo general los líquidos se encuentran formando un sistema en equilibrio entre sus fases líquida y gaseosa, donde la presión de vapor permanece constante mientras no varíe la temperatura.

Se dice que el vapor está saturado cuando ha alcanzado su estado de equilibrio con la fase líquida y se denomina presión de saturación a la que ejerce el vapor en dicho estado. Esta última, es característica de cada líquido y depende de la temperatura en la que se halle, siendo independiente de los cambios de volumen y de presión exterior. De esta manera la presión de vapor se mantiene inalterada merced al contante número de moléculas que se liberan de la fase líquida o se reintegran a la misma, acompañando las variaciones impuestas por cambios de volumen o presión. Esta es una importante diferencia con los gases, ya que éstos aumentarían la presión al reducirse el volumen del continente en el que se encuentran.

La ebullición de un líquido se produce cuando la presión de vapor alcanza un valor similar al de la presión atmosférica. De esta manera, el punto de ebullición es la temperatura en que la presión de un vapor saturado es igual a la presión exterior.

La condensación de un vapor puede obtenerse comprimiendo o enfriándolo. A presión atmosférica sólo bastará una ligera sustracción de calor para provocarla. Por esta razón es poco conveniente calentar por encima de la temperatura ambiente un anestésico volátil para favorecer su vaporización ya que se condensará rápidamente en los tubos del circuito, disminuyendo a la vez su presión de saturación. El desflurano constituye una excepción porque su punto de ebullición se encuentra muy próximo a la temperatura ambiente habitual de los lugares de trabajo.

### II.3.1.1. Propiedades físicas de los gases

Como anestésicos inhalatorios se emplean tanto gases (óxido nitroso, xenón, ciclopropano) como vapores (líquidos volátiles).

El comportamiento de los gases ha sido descrito por una serie de leyes que deben conocerse para comprender acabadamente su accionar. Las mismas se detallan brevemente a continuación:

- **Ley de Boyle-Mariotte:** (volumen vs presión) si una porción de gas es comprimida gradualmente sin que varíe su temperatura, la presión del gas experimentará cambios inversamente proporcionales a los cambios de volumen, manteniéndose siempre constante los productos de presión por volumen ( $P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2$ ).
- **Ley de Charles:** (volumen vs temperatura) a presión constante, el volumen de una masa gaseosa varía en razón de la temperatura.
- **Ley de Gay-Lussac:** (temperatura vs presión) a volumen constante las presiones del gas son directamente proporcionales a sus temperaturas.
- **Ley de Dalton:** (presión parcial) en una mezcla gaseosa, la presión de cada gas es la misma que tendría si él solo ocupara el mismo volumen que ocupa toda la mezcla, sin importar su naturaleza ni la presión propia de cada componente.

De lo dicho hasta aquí se desprende que la presión de un gas depende nada más que de su temperatura absoluta y del número de moléculas contenidas en un determinado espacio.

Las propiedades físicas y químicas de los anestésicos inhalatorios se muestran en la tabla II.1.

**Tabla II.1.** Propiedades físicas y químicas de los anestésicos inhalatorios (Eger, 1974).

<i>Propiedad</i>	<i>Desflurano</i>	<i>Enflurano</i>	<i>Halotano</i>	<i>Isoflurano</i>	<i>N<sub>2</sub>O</i>	<i>Sevoflurano</i>
Peso molecular	168	185	197	185	44	200
Peso específico (20°C) (g/ml)	1,47	1,52	1,86	1,49	---	1,52
Punto de ebullición (°C)	23,5	57	50	49	-89	59
Presión de vapor (mm Hg)						
20°C (68°F)	664	172	243	240	Gas	160
24°C (68°F)	---	207	288	286	---	---
ml vapor/ml de líquido a 20°C (68°F)	209,7	197,5	227	194,7	---	182,7
Preservativos	No posee	No posee	Timol	No posee	No posee	No posee

### II.3.1.1.1. Solubilidad de los gases

Se hace especialmente importante para analizar el comportamiento farmacocinético de los gases y vapores anestésicos conocer también los principios generales que rigen la difusión y disolución de los mismos entre diferentes espacios comunicados entre sí.

En un sistema compuesto por varios gases y vapores, el proceso de difusión entre espacios comunicados, conduce a un estado de equilibrio caracterizado por la uniformidad de la presión de cada gas o vapor en cada uno de ellos. Sin embargo, la velocidad a la que difunde el gas no es constante sino que disminuye exponencialmente con el tiempo a medida que las presiones parciales se van equilibrando a uno y otro lado de la membrana que separa los recipientes (ley de Fick).

$$J = -D \nabla c$$

donde  $J$  es la densidad de corriente de partículas,  $D$  el coeficiente de difusión y  $\nabla c$  el gradiente de la concentración.

Todo gas en contacto con un líquido tiende a disolverse parcialmente en él. Este proceso se debe a un paso neto de las moléculas, del gas al líquido, que queda limitado

al estado de equilibrio. Durante éste, la presión parcial del gas es semejante en ambas fases (gas/líquido). Si dicha presión aumenta, más moléculas se incorporarán al líquido para equilibrar nuevamente la presión. Si por el contrario, la presión parcial del gas o vapor disminuye, las moléculas disueltas en el líquido escapan del mismo, restableciendo una vez más el equilibrio. La magnitud de este fenómeno, es decir el número total de moléculas del gas que se disuelven en el solvente, depende de la naturaleza química del gas en cuestión así como de su presión parcial durante el intercambio, las características del solvente y la temperatura a la que se produce dicho fenómeno. La relación entre estos factores esta descrita por la Ley de Henry. Ésta postula que la cantidad de gas disuelto en un líquido a una temperatura determinada es directamente proporcional a la presión del gas. Si en lugar de un solo gas se pone una mezcla de gases en contacto con un líquido, la cantidad disuelta de cada gas será de la misma manera directamente proporcional a su respectiva presión parcial en la mezcla.

$$C = k_H \cdot p$$

donde C es la concentración del gas (solubilidad), p la presión parcial del gas y  $k_H$  la constante de Henry, que depende de la naturaleza del gas, la temperatura y el líquido.

Esta ley se aplica para todos aquellos gases que no reaccionan químicamente con los líquidos orgánicos es decir para todos los gases y vapores anestésicos.

En el organismo, los gases se “distribuyen” entre la sangre y los tejidos de acuerdo con la citada ley. De esta manera, en el estado de equilibrio la presión parcial del gas será semejante en cada componente del sistema aunque el número de moléculas, necesario para generar esa presión parcial en cada compartimento, sea diferente. El número de moléculas necesario para generar una determinada presión parcial en un fluido o tejido depende del coeficiente de solubilidad del gas en cada uno de ellos (Steward y col., 1973; Strum y Eger, 1987; Eger, 1987, 1992, 2000).

Es importante destacar que la ley de Henry se ajusta estrechamente a la realidad cuando se trabaja con gases reales, de manera que cuando se expone al organismo a altas concentraciones de un anestésico, el aumento de la presión parcial puede no



describir un patrón lineal con la concentración del agente. Esto último ha sido descrito para el ciclopropano (Schoenborn y col., 1965) y el xenón (Schoenborn y col., 1967).

### II.3.1.1.2. Coeficiente de solubilidad

La magnitud con la cual un gas se disuelve en un determinado solvente queda expresada, generalmente por el coeficiente de solubilidad ( $\lambda$ ). Para los anestésicos inhalatorios, la solubilidad es comúnmente cuantificada y expresada como coeficiente de partición. Éste expresa la relación existente entre el anestésico disuelto en el solvente y en el gas (por ej., sangre y aire) o entre dos tejidos (por ej., cerebro y sangre). De esta manera el citado coeficiente define la capacidad de un determinado solvente de disolver al gas anestésico. Es decir, que nos indica cómo se repartirá el anestésico, en cada una de las fases con las que contacte, luego de logrado el equilibrio. Se debe tener presente que el paso del gas de uno a otro compartimento se debe a la diferencia de presión parcial existente entre cada uno de ellos y por consiguiente el mismo finaliza luego de logrado el equilibrio, durante el cual no existe migración molecular en el sistema.

Los coeficientes de partición en cada tejido y partes del circuito se resumen en la tabla II.2.

**Tabla II.2.** Coeficientes de partición (solvente/gas) de los anestésicos inhalatorios a 37°C (Eger, 1974).

<i>Solvente</i>	<i>Desflurano</i>	<i>Enflurano</i>	<i>Halotano</i>	<i>Isoflurano</i>	<i>Sevoflurano</i>	<i>N<sub>2</sub>O</i>
Agua	---	0,78	0,82	0,62	0,60	0,47
Sangre	0,42	2,00	2,54	1,46	0,68	0,47
Aceite de oliva	18,70	96,00	224,00	91,00	47,00	1,40
Cerebro	1,30	2,70	1,90	1,60	1,70	1,10
Corazón	1,30	---	1,80	1,60	1,8	---
Hígado	1,30	3,70	2,10	1,80	1,80	0,80
Riñón	1,00	1,90	1,00	1,20	1,20	---
Músculo	2,00	2,20	3,40	2,90	3,10	1,20
Grasa	27,00	83,00	51,00	54,00	48,00	2,30
Polietileno	16	---	128	58	31	---
Goma	19	74	190	49	29	1,2
Polivinilo	35	---	233	114	68	---

De los distintos coeficientes empleados en anestesiología, dos revisten una especial importancia por gravitar sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos. Éstos son el coeficiente de partición sangre/gas ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ ) y el coeficiente de partición aceite/gas ( $\lambda_{\text{aceite/gas}}$ ).

El *coeficiente de partición sangre/gas* provee una noción de la velocidad a la que se concretará la fase recuperación anestésica (Eger, 1974). Del mismo modo, expresa la celeridad a la que se producirán los cambios en la profundidad del plano anestésico, acompañando a las fluctuaciones de la presión parcial del fármaco en el aire alveolar.

Así pues, un coeficiente de partición sangre/gas de 15, expresa que para lograr el equilibrio, es decir una misma presión parcial en la sangre que en el aire alveolar, se deberá lograr una concentración 15 veces superior del anestésico en la sangre. Dicho de otra manera, 1 ml de sangre contendrá 15 veces más anestésico que 1 ml de aire alveolar pero en ambas fases la presión parcial del gas será igual (ley de Henry). Si por el contrario el coeficiente de partición sangre/gas es de tan sólo 0,5, significará que cada mililitro de sangre contendrá la mitad de moléculas de gas que el aire alveolar. Comparando ambos ejemplos llegamos a la conclusión de que en el primer caso el anestésico es mucho más soluble en la sangre que en el segundo (30 veces más soluble;  $15/0,5$ ). Si consideramos que el resto de los factores que gravitan sobre la absorción de un anestésico por vía respiratoria se mantienen iguales, el anestésico con coeficiente de partición sangre/gas de 15 precisará un tiempo considerablemente mayor para lograr equilibrar las presiones sanguínea y alveolar que aquel con un coeficiente menor. Como el volumen de gas contenido en el organismo es mayor para los agentes más solubles éstos precisan más tiempo para abandonar el sistema, lo cual redundará en periodos de recuperación más prolongados (Eger y col., 1987).

El *coeficiente de partición aceite/gas* reviste también importancia en la clínica de los anestésicos inhalatorios debido a que el órgano diana de estos agentes es el SNC, muy rico en lípidos. Este describe el gradiente de concentración que se establece entre la fase *aceite* y la fase *gas*, una vez logrado el equilibrio.

El coeficiente de partición aceite/gas se relaciona de manera inversa con la potencia del agente anestésico (Eger y col., 1965), además de definir la capacitancia del tejido adiposo para el mismo. Se recuerda que el término potencia refiere a la presión parcial del anestésico necesaria para alcanzar la dosis efectiva 50 (DE<sub>50</sub>). En anestesiología se utiliza la CAM (concentración alveolar mínima) para comparar la potencia de los anestésicos inhalatorios. Aquellos anestésicos más potentes tendrán un coeficiente de partición aceite/gas elevado y una CAM baja (por ej., halotano  $\lambda_{\text{aceite/gas}} = 224$ , CAM = 0,77; sevoflurano  $\lambda_{\text{aceite/gas}} = 47$ , CAM = 2,05).

La relación lineal que se establece entre la potencia del anestésico (CAM) y su coeficiente de partición aceite/gas implica que la capacidad de captación por parte del tejido graso del organismo es idéntica para cada agente cuando son administrados en dosis equipotentes (CAM x  $\lambda_{\text{aceite/gas}}$  = constante) (Eger y col., 1965).

Otros coeficientes de partición son del mismo modo importantes ya que la solubilidad de los diferentes agentes en los diversos componentes del sistema (Eger y col., 1962; Eger, 1993) como por ejemplo la goma, el plástico o los absorbentes de CO<sub>2</sub>, puede condicionar las concentraciones de la mezcla gaseosa en el circuito al “secuestrar” parte del fármaco, exigiendo de esta manera la modificación de la técnica anestésica.

Cuando un líquido que contiene gas disuelto experimenta una disminución de la presión a la que se encuentra, como sucede con un buzo que asciende luego de estar sumergido a una profundidad de 30 metros, el gas disuelto en la sangre se desprende de ella formando burbujas. Esto demuestra que la presión ejercida por el entorno evita el escape del gas disuelto, fenómeno que disminuye conforme baja la temperatura y aumenta la solubilidad del gas en cuestión.

Según la ley de Henry en un sistema *líquido/mezcla de gases* la proporción de cada gas disuelto dependerá exclusivamente de la presión parcial con la que participe en dicha mezcla. Si extrapolamos este concepto al comportamiento de los gases anestésicos, se ve claramente que la presencia de gas disuelto en cada compartimento

corporal dependerá de la presión parcial del agente y no de su concentración (Nesi, 1974).

### **II.3.2. Evolución de los gradientes de concentración de los gases anestésicos**

Si consideramos al organismo como un sistema de compartimentos, los cuales se definen en función de sus características de perfusión, encontramos al menos cuatro bien delimitados (Eger, 2000).

El compartimento central, compuesto por los órganos más irrigados (cerebro, corazón, riñón, tejido esplácnico [incluye hígado] y las glándulas endocrinas), es conocido como grupo ricamente vascularizado (GRV). Éste representa tan sólo el 9% del peso corporal pero recibe un 75% del volumen minuto cardíaco. Este compartimento alberga al órgano diana (SNC) y tiene una capacitancia reducida para el anestésico. Como veremos más adelante este compartimento equilibra rápidamente la presión parcial del anestésico administrado con la existente en la sangre arterial.

El segundo compartimento recibe el nombre de grupo medianamente vascularizado (GMV) y se encuentra representado por el músculo estriado y la piel. A diferencia del primer grupo, éste representa el 50% del peso corporal pero recibe menos del 20% del volumen minuto cardíaco. Como la superficie de estos tejidos es considerable, el volumen de anestésico necesario para “llenarlo” representa una importante proporción del gas administrado. Nótese que el anestésico disuelto en este compartimento es captado desde la sangre arterial condicionando de manera significativa la presión parcial del anestésico en la sangre venosa, lo cual determina el gradiente entre ésta y el aire alveolar, desde el inicio de la anestesia.

El tercer compartimento se encuentra representado por tejidos escasamente irrigados que reciben tan sólo el 1,5% del volumen minuto cardíaco. Este es llamado grupo pobremente vascularizado (GPV), incluye a los huesos, ligamentos y tejido cartilaginoso, contribuyendo con un 22% del peso corporal. A pesar de que la captación de este grupo es constante durante la anestesia, su perfusión es tan escasa que no logra incidir de manera significativa sobre los cálculos de captación total.

El cuarto compartimento se encuentra representado principalmente por el tejido adiposo (grupo graso [GG]). El GG se distingue de los demás por su alta solubilidad y consecuente capacitancia. A pesar de su volumen (20% del peso corporal), recibe sólo un 5% del volumen minuto cardíaco. Sin embargo, la captación de este grupo tiene una significación manifiesta, lo cual condiciona no sólo el perfil farmacocinético de la mayoría de los anestésicos inhalatorios sino también la técnica anestésica. La captación de este grupo tisular persiste aun luego de que se equilibra la presión parcial entre el aire alveolar y el resto de los compartimentos, constituyéndose en la “única” fuente de captación durante la fase de mantenimiento “tardío”. De hecho, durante esta fase, la diferencia entre el volumen de vapor que ingresa al organismo (representado por el volumen de vapor anestésico en la columna de aire que inspira el paciente) y el que egresa del mismo (representado por el volumen de anestésico en la columna de aire que expira el paciente) es igual al volumen de anestésico captado por el GG (D’Avirro, 2000).

La farmacocinética de los anestésicos inhalatorios puede ser descrita analizando las constantes de tiempo necesarias para disolver el anestésico en cada uno de los compartimentos. Como éstos se agrupan en función de la capacidad que tienen para albergar al anestésico y al volumen de sangre que reciben y siendo este fluido el que acarrea al gas, la velocidad a la que se produce el equilibrio difiere para cada uno de ellos. El conocer este proceso permite diseñar la hoja de ruta para la administración de los anestésicos, incorporando al sistema el volumen de vapor necesario en cada momento del acto anestésico, generando de esta manera el nivel deseado en cada etapa.

### II.3.2.1. Constante de tiempo

Definimos a la *constante de tiempo* como el tiempo que requiere un gas que atraviesa un recipiente para llenarlo. La constante de tiempo ( $C_T$ ) puede calcularse a partir de la siguiente fórmula (Conway, 1984):

$$C_T = V_S / (V_v - V_{AN})$$

donde  $V_S$  es el volumen del sistema,  $V_v$  es la cantidad de vapor vaporizada y  $V_{AN}$  es la captación de vapor anestésico por el paciente.

En una constante de tiempo se logra incrementar la presencia del gas en un 63%, en dos constantes de tiempo la concentración aumenta al 86% y en tres al 95%.

Si por ejemplo tenemos un recipiente con un volumen de 100 ml que recibe un flujo de 100 ml/min y el agente tiene un coeficiente de partición tejido/fluido de 1, la constante de tiempo será de 1 minuto y en 3 minutos la presión parcial del gas en el tejido será el 95% de la presente en el fluido.

Si en vez de un coeficiente de partición de 1 el anestésico posee uno mayor, significa que la capacidad del tejido para disolver al anestésico es tantas veces mayor cuanto mayor sea su coeficiente de partición en dicho tejido, entonces la constante de tiempo se incrementa proporcionalmente. Si en el ejemplo planteado el coeficiente de partición tejido/fluido fuese de 2,7 la constante de tiempo sería de 2,7 minutos, porque el flujo es similar al volumen de continente perfundido (tejido), de manera que el equilibrio ya no tardaría 3 minutos en lograrse sino 8,1 minutos, es decir tres constantes de tiempo. Estos conceptos se aplican de la misma manera a los circuitos anestésicos y como puede observarse, la velocidad a la que evolucionará el gradiente entre volumen de anestésico liberado al circuito y la cantidad de anestésico que recibe el paciente es directamente proporcional al FGF. Esta es la razón por la que los circuitos que emplean flujos de gases frescos por debajo de su volumen, poseen una constante de tiempo prolongada. Así, los cambios que se producen sobre el vaporizador tardan en reflejarse en la columna de gas que inspira el paciente conectado al circuito anestésico, demorando los cambios en el plano anestésico.

### **II.3.2.2. Concentraciones anestésicas**

Es sumamente importante conocer la proporción en la que el agente elegido se encuentra en las diferentes partes del sistema. También es necesario conocer cómo evolucionan sus relaciones con los diferentes esquemas de administración (circuitos anestésicos empleados) ya que de ello depende la ejecución de una práctica racional.

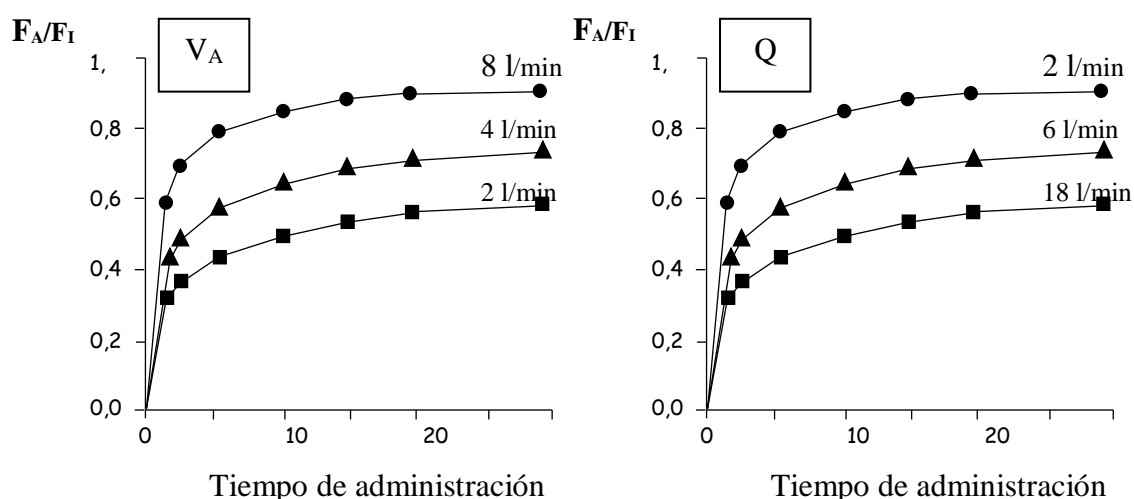
Las fracciones a tener en cuenta durante una anestesia son la fracción alveolar ( $F_A$ ), la fracción inspirada ( $F_I$ ) y la fracción vaporizada ( $F_V$ ). El hecho de que éstas

puedan ser medidas constantemente mediante analizadores *ad hoc*, hace más sencillo su interpretación durante el acto anestésico.

### II.3.2.2.1. Fracción alveolar ( $F_A$ )

La fracción alveolar o concentración alveolar de anestésico representa el porcentaje de vapor que regresa al pulmón con la sangre venosa y guarda una estrecha relación con la presión parcial del anestésico en los tejidos, entre ellos el SNC. Durante la anestesia, la  $F_A$  es siempre menor a la  $F_I$  debido al constante proceso de captación tisular. El gradiente que se establece entre ambas fracciones ( $F_A/F_I$ ) depende fundamentalmente del coeficiente de partición sangre/gas del agente utilizado y es menor cuanto menor es su solubilidad (Eger, 2000). Influyen sobre este gradiente también la magnitud de la ventilación alveolar ( $V_A$ ) y el volumen minuto cardíaco ( $Q$ ) (Munson y col., 1973), (Figura II.3).

Es importante considerar que el gradiente  $F_A/F_I$  es independiente del sistema anestésico utilizado ya que una vez que el fármaco ingresa al organismo su cinética sólo se encuentra influenciada por factores que no se ven modificados por la técnica anestésica o el circuito empleado (Lowe, 1979).



**Figura II.3.** Efecto de la ventilación alveolar ( $V_A$ ) sobre el incremento de la  $F_A$  (izquierda) y efecto del gasto cardíaco ( $Q$ ) sobre la evolución del gradiente  $F_A/F_I$  (derecha). Adaptado de Eger (1974).

Como puede notarse el gradiente  $F_A/F_I$  se reduce más rápidamente conforme la ventilación alveolar ( $V_A$ ) aumenta de 2 a 8 l/min. Si se analiza el efecto del gasto cardíaco ( $Q$ ) sobre la evolución del gradiente  $F_A/F_I$  se observa que la reducción del mencionado gradiente es consecuencia de un menor gasto cardíaco.

El índice de aumento de la  $F_A$  guarda una estrecha relación tanto con los niveles de anestésico que se introducen al organismo ( $F_I$ ) como con la velocidad a la que son incorporados (ventilación alveolar [ $V_A$ ]). Así es como con una  $F_I$  constante, el aumento de la  $F_A$  será directamente proporcional a la  $V_A$  (Lowe, 1979). Sin embargo el efecto que produce la  $V_A$  se encuentra limitado por el volumen en el que se diluirá el anestésico, que en este caso se encuentra representado por la capacidad residual funcional (CRF) del pulmón. Entonces a mayor CRF menor gradiente  $F_A/F_I$ . Así, el cociente entre el volumen del continente, representado por la CRF y el flujo, representado por la  $V_A$ , resulta en la constante de tiempo del pulmón. Entonces, un continente hipotético de 2 litros que recibe un flujo de 4 l/min tendrá una constante de tiempo de 0,5 minuto y el equilibrio se alcanzaría en 1,5 minutos pero si el flujo es de 0,4 l/min el equilibrio se lograría en un tiempo 10 veces mayor.

Pero los gases anestésicos se absorben conforme ingresan al organismo condicionando el índice de incremento de la  $F_A$ . Esta captación se mantiene directamente influenciada por el gasto cardíaco. Es así, como una drástica reducción del mismo se acompaña de una súbita reducción del gradiente  $F_A/F_I$  (se detiene la captación). Esta situación se observa, por ejemplo, durante un arresto cardíaco. En contrapartida, un mayor flujo plasmático pulmonar se traducirá en un mayor volumen de sangre expuesta al anestésico, lo cual favorece su captación y concomitante reducción de la  $F_A$ .

Como quedara expresado, la diferencia de concentración (gradiente) que se establece a uno y otro lado de la membrana alveolo-capilar determinará la presión parcial del anestésico en la sangre arterial. Por lo tanto es necesario tener presente durante todo el procedimiento la relación que se establece entre las variables que determinan la concentración del agente anestésico en el organismo.



**II.3.2.2.2. Fracción inspirada ( $F_I$ )**

La fracción inspirada representa la concentración de anestésico, expresada en volúmenes por ciento (vol%), que inspira el paciente. Cuando se trabaja con circuitos de no reinhalación, ésta es igual a la fracción vaporizada. Sin embargo, cuando se trabaja con circuitos que permiten la reinhalación, la  $F_I$  es la resultante de la mezcla entre la columna de gas reinhalado y la columna de gas fresco. El porcentaje final de la mezcla, dependerá entonces, de cuanto vapor anestésico se introduzca al sistema y cuanto permanece en él luego de cada periodo de captación. Los condicionantes del gradiente  $F_I/F_V$  se analizarán más adelante.

**II.3.2.2.3. Fracción vaporizada ( $F_V$ )**

La fracción vaporizada representa al volumen de vapor liberado por la máquina anestésica y es el resultado de la dilución entre una columna de gas fresco que atraviesa el vaporizador sin contactar al anestésico y otra columna del mismo gas fresco que se desvía hacia la cámara de vaporización para recoger el volumen de vapor necesario para generar la mezcla deseada (ver detalles en el apartado II.7.).

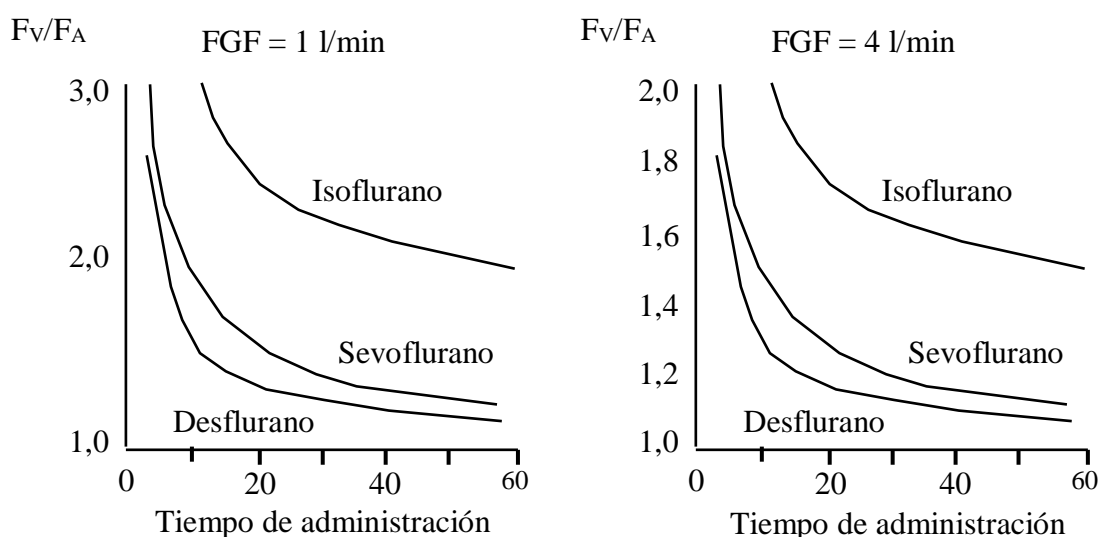
La mayoría de los vaporizadores que se utilizan en la clínica tienen un límite máximo de vaporización que suele coincidir, por cuestiones de seguridad, con un valor de tan sólo 4 o 5 veces la CAM del anestésico. Por lo tanto cuando se trabaja con este tipo de equipos, el volumen de vapor incorporado al sistema surge de multiplicar el FGF, expresado en decilitros (dl), por la posición del dial del vaporizador. Así, con un FGF de 0,5 l/min y el dial del vaporizador en 5% se liberan 25 ml de vapor anestésico por minuto. Esto último es válido para cualquier agente anestésico.

De lo expresado se desprende que cuando se trabaja con un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado, ubicado fuera del circuito anestésico (VOC), el volumen de vapor liberado es función del FGF y se encuentra limitado por el máximo de vaporización que el equipo utilizado permite. Como quedara expresado líneas arriba, ésta es la mayor dificultad que presenta reducir el FGF durante los periodos de gran captación de anestésico.

### II.3.2.3. Efecto del circuito anestésico sobre el gradiente $F_A/F_I$

Hasta aquí se han analizado los cambios que experimenta el índice de aumento de la  $F_A$  considerando una  $F_I$  constante desde el inicio del acto anestésico, lograda mediante la administración de grandes volúmenes de la mezcla anestésica desde un circuito de no reinhalación. Sin embargo, la incorporación de un circuito que admite la reinhalación modifica de manera significativa la evolución del gradiente  $F_A/F_I$  y con ella los tiempos en que se concretan las diferentes fases anestésicas.

Así, conforme aumenta la reinhalación de los gases espirados, el gradiente que se genera entre el volumen de vapor liberado por la máquina anestésica y la columna de gas que inspira el paciente ( $F_I/F_V$ ) se incrementa, condicionando los niveles alveolares de anestésico (figura II.4.).



**Figura II.4.** Gradiente de concentración entre la Fracción vaporizada y la fracción alveolar para diferentes agentes anestésicos (Gas Man®, Med Man Simulations, Boston, Massachusetts)

Con un flujo de gas fresco de 1 l/min el gradiente  $F_V/F_A$  supera un factor de 2, lo cual significa que la  $F_V$  deberá exceder en un 100% a la  $F_A$  durante 5 y 10 minutos para el desflurano y sevoflurano, respectivamente y más de una hora para los agentes más solubles. El gradiente  $F_V/F_A$  disminuye conforme se aumenta el FGF.

El esquema clásico de trabajo con altos flujos sostiene que cuando se realiza la inducción por sobrepresión, el FGF empleado debe evitar la reinhalación y asegurar una fracción inspirada similar a la vaporizada. La técnica consiste en mantener una  $F_I$  4 veces mayor a la concentración alveolar deseada (CAD) durante sólo 2 minutos. En este tiempo la  $F_A$  representará el 25% de la inspirada, es decir la concentración alveolar planeada. En los siguientes 10 minutos se reduce la  $F_I$  a 2 veces la CAD y en los próximos 45 a 60 minutos se mantiene una  $F_I$  tantas veces por encima de la CAD como la solubilidad del agente anestésico. Con este predecible esquema de trabajo, el consumo de anestésico se encuentra un 75% por encima del necesario, generando un incremento del consumo y de la polución ambiental (Boulogne y col., 1987).

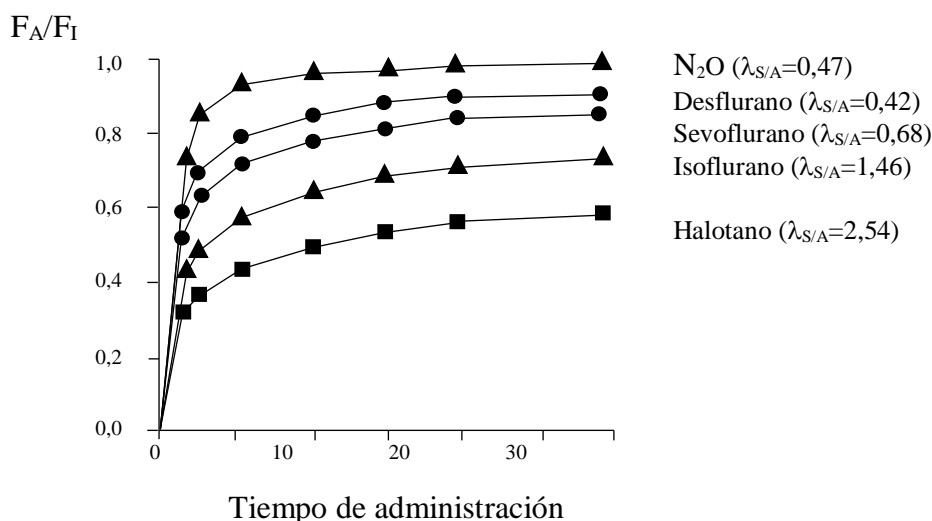
En contraste, cuando se emplean circuitos que admiten la reinhalación y el FGF se reduce de manera significativa, el volumen de vapor anestésico que libera el vaporizador puede no lograr, aun manteniendo un porcentaje de vaporización adecuado, aportar el vapor anestésico necesario para sostener la  $F_A$  deseada.

### **II.4. Curva de disposición de los anestésicos inhalatorios**

La curva de disposición para los anestésicos volátiles analiza el derrotero de las concentraciones anestésicas o sus relaciones (gradientes) en alguna parte del sistema, en función del tiempo. El análisis de la morfología de la misma permite extraer conclusiones interesantes como por ejemplo el tiempo en que se va produciendo el equilibrio en cada compartimento.

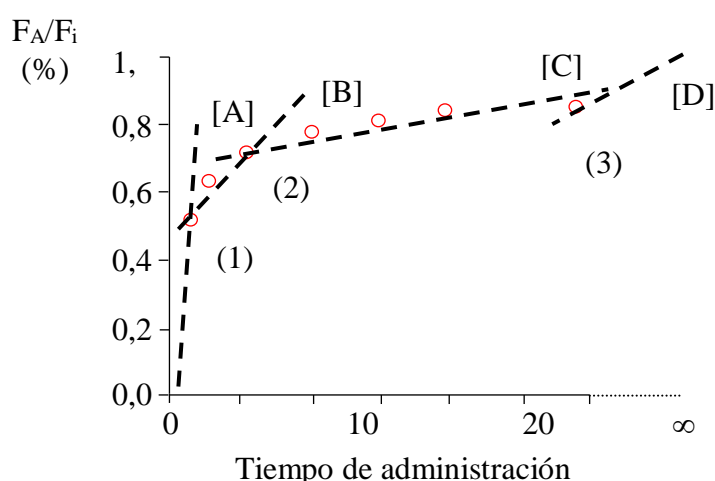
Cuando se realizan anestесias cuantitativas, es fundamental tener presente este esquema y adaptar la dosificación a cada nivel de captación del vapor anestésico.

El aspecto de la curva de disposición de los anestésicos inhalatorios guarda una estrecha semejanza entre los diferentes compuestos. Esto se debe fundamentalmente a que el movimiento de los gases describe un proceso de captación y distribución semejante. En condiciones estables de ingreso (ventilación) y distribución (gasto cardíaco), las principales diferencias son consecuencia de las diferentes solubilidades (Severinghaus, 1963) (figura II.5.).



**Figura II.5.** Índice de aumento de la fracción alveolar ( $F_A$ ) en relación con la fracción inspirada ( $F_I$ ) en función del tiempo de los diferentes anestésicos inhalatorios.

Como puede observarse en la figura II.5., cuanto menor es el coeficiente de partición sangre/aire ( $\lambda_{S/A}$ ) del agente en cuestión, menor será el gradiente  $F_A/F_I$ . Esta curva puede desglosarse en cuatro rectas bien definidas, las cuales representan el equilibrio entre la presión parcial del gas anestésico en los alvéolos y con cada compartimento (GRV, GMV y GG) (figura. II.6.). Cada recta representa la ecuación matemática que describe el índice de aumento de la presión parcial del anestésico en cada grupo tisular y su incidencia sobre el gradiente que se crea entre la fracción alveolar e inspirada de anestésico ( $F_A/F_I$ ), mientras la  $F_I$  se mantiene constante.



**Figura II.6.** Curva de disposición para un anestésico volátil. A, B, C y D, representan las constantes de tiempo de cada compartimento tisular, 1, 2 y 3, representan los puntos de inflexión a los que se satura cada compartimento.

Como se observa en la figura II.6., el primer punto de inflexión de la curva de gradiente  $F_A/F_I$  se registra alrededor de los 2 primeros minutos en los que la capacidad funcional residual (CFR) se “llena” de vapor anestésico (1).

El segundo punto de inflexión se registra a los 8 minutos en coincidencia con la saturación del GRV. Para este momento la diferencia entre la presión alveolar y venosa del anestésico para los órganos altamente vascularizados es muy baja, resultando en un aumento de la  $F_A$  (2).

Finalmente, y para cuando el tejido graso se sature luego de varias horas, el mencionado gradiente se aproximará a la unidad, momento en que se produce el último punto de inflexión de la curva (3).

La ecuación de la recta [A] describe la constante de tiempo del anestésico en el pulmón (CRF). [B], [C] y [D], definen la relación entre el aumento de la concentración del agente en el GRV, GMV y GG y el tiempo, respectivamente.

Como puede observarse el comportamiento cinético del agente anestésico describe un patrón lineal en cada compartimento que puede ser interpretado mediante la ecuación de una recta obtenida por el método de regresión lineal.

Desde el punto de vista clínico la anestesia puede dividirse en tres etapas bien definidas; impregnación, mantenimiento y eliminación.

La fase de impregnación está representada por el tiempo necesario para saturar el GRV. Luego de logrado el equilibrio con el compartimento central la captación pulmonar de anestésico entra en un periodo relativamente estable, producto de la captación por parte de los tejidos, que por su mayor capacitancia, no han llegado al equilibrio. Durante la fase de mantenimiento y hasta lograr el equilibrio con los compartimentos periféricos, los gradientes  $F_A/F_I$  se mantiene relativamente constantes para los diferentes anestésicos, siempre que se mantengan las condiciones de flujo ( $V_A$ ) y perfusión ( $Q$ ), (Tabla II.3.).

**Tabla II.3.** Relación entre el gradiente de concentración  $F_A/F_i$  y la solubilidad del anestésico (Brugna, 2000).

<i>Agente</i>	<i>Gradiente <math>F_A/F_i</math> (%)</i>	<i><math>\lambda_{S/A}</math></i>
Halotano	50	2,54
Enflurano	40	2,00
Isoflurano	30	1,46
Sevoflurano	15	0,68
Desflurano	10	0,42

Como la captación pulmonar es función de la solubilidad del anestésico, el gasto cardíaco y la diferencia entre la presión parcial del agente en la sangre venosa y el aire alveolar, una disminución en cualquiera de estos factores aumentará en forma proporcional la  $F_A$ , reduciendo a la vez el gradiente  $F_A/F_i$  (Severinghaus, 1963).

Durante la fase de eliminación los procesos se invierten y los niveles de anestésico descienden debido a la interrupción de su administración. Una vez más la solubilidad del agente empleado determinará la pendiente de la curva de disposición durante esta fase.

Como la capacitancia de los tejidos para los agentes muy solubles (halotano, isoflurano, enflurano) es considerablemente mayor que para aquellos con coeficientes de partición sangre/aire menores a la unidad ( $N_2O$ , Xe, desflurano y sevoflurano), los primeros mantienen la concentración alveolar del anestésico elevada aun luego de varios minutos de suspendido el aporte de anestésico, en contraste con los segundos que se eliminan con suma rapidez exhibiendo periodos de recuperación asombrosamente cortos (Yasuda y col., 1991A; Yasuda y col., 1991B ).

Como el nexa entre los tejidos y el alvéolo es el gasto cardíaco cualquier disminución del mismo comprometerá de igual manera la eliminación. Una disminución de la ventilación alveolar durante esta fase, también mantendrá “retenido” al anestésico dentro del organismo prolongando el despertar.

Es de destacar el papel que juega el tipo de circuito anestésico empleado así como el FGF durante la fase de eliminación. Cuando se emplean circuitos que admiten la reinhalación, ésta puede contribuir a mantener elevada la  $F_I$  del anestésico empleado, retrasando la eliminación de dicho agente (Baum, 2001).

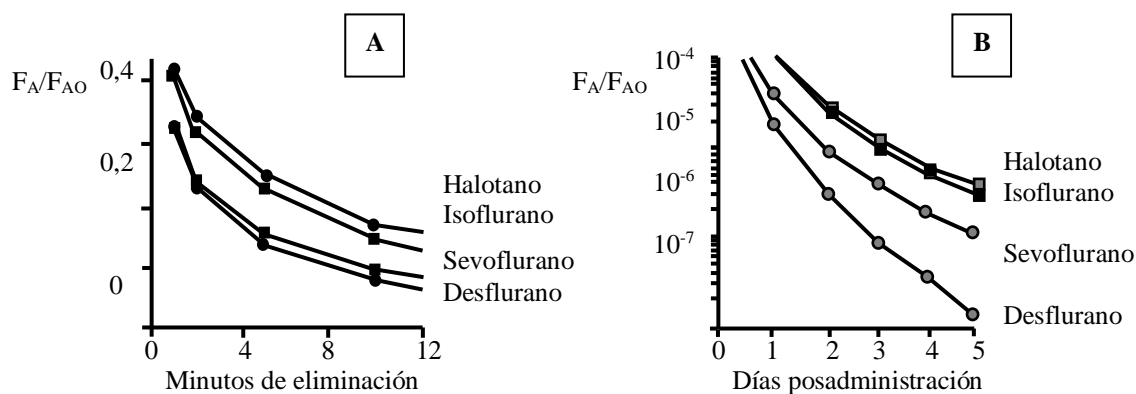
El anestésico capturado en el circuito puede también liberarse, conforme disminuye la concentración de los gases en el sistema y contribuir a mantener la  $F_I$  elevada.

Para garantizar una fracción inspirada libre de anestésico es recomendable emplear flujos de oxígeno por encima de 5 l/min. Reemplazar el circuito circular por otro lineal, libre de anestésico, es también una sugerencia habitual.

La eliminación puede definirse también como la disminución de la concentración alveolar ( $F_A$ ) en relación con la existente al dejar de administrar el anestésico, es decir cuando la  $F_I$  del mismo es 0 ( $F_{A0}$ ). El gradiente que se genera entre estas dos mediciones ( $F_A/F_{A0}$ ), se emplea para comparar a los diferentes agentes anestésicos (figura II.7.).

Como puede observarse en la figura II.7. cada agente tiene un perfil de eliminación característico. El desflurano y sevoflurano, debido a su escaso coeficiente de partición sangre/aire y al observado en los demás tejidos, son los que poseen un trazo de eliminación más rápido. Si bien la solubilidad del halotano es significativamente mayor a la del isoflurano, sus curvas de eliminación se asemejan debido al metabolismo que sufre el primero en contraste con el segundo. En este caso el metabolismo contribuye a eliminar al anestésico por una vía alternativa al pulmón.

La mayor capacitancia tisular para los agentes más solubles como el halotano e isoflurano, también imprime una morfología característica a la curva de eliminación cuando se compara la evolución del gradiente  $F_A/F_{A0}$  por periodos de tiempo prolongados. Esto se debe exclusivamente a que el paso del anestésico de uno a otro compartimento se produce a favor de un gradiente de concentración, describiendo una cinética de primer orden (exponencial). Como este gradiente disminuye con el tiempo también lo hace la depuración del anestésico (ley de Fick).



**Figura II.7.** Curva de eliminación para los diferentes anestésicos halogenados.

En la figura A se observa la pendiente decreciente del gradiente  $F_A/F_{A0}$  en función del tiempo. Nótese como a mayor solubilidad menor pendiente. En la figura B se muestra la evolución del gradiente hasta el quinto día postratamiento Adaptado de: Yasuda y col. (1991)

## II.5. Captación de los gases anestésicos

### II.5.1. Modelos de captación de los gases anestésicos

La captación de los gases anestésicos puede ser descrita mediante diferentes modelos matemáticos. A continuación se describen dos de los más empleados para realizar los cálculos de captación empleados en la clínica anestésica.

#### II.5.1.1. Modelo de la raíz cuadrada

Lowe, basado en los trabajos de Severinghaus (1954) desarrolló una ecuación matemática para calcular la captación de anestésicos en los diferentes periodos de la anestesia (Lowe, 1972).

$$\text{Captación} = 1,3 \cdot \text{CAM} \cdot \lambda_{S/A} \times 2 \cdot \text{PC}^{3/4} \cdot t^{1/2}$$

donde, CAM es la concentración alveolar mínima del halogenado, 1,3 es la fracción de la CAM a la que se desea trabajar,  $\lambda_{S/A}$  es el coeficiente de partición sangre/aire del agente halogenado, PC es el peso corporal y  $t$  es el tiempo.



Como puede observarse en la ecuación, cuando la oferta de anestésico que recibe el paciente es constante, la captación describe una curva exponencial decreciente en función del tiempo.

#### **II.5.1.2. Modelo de Lin**

Para Lin y col., (1980) la captación de los agentes halogenados de escasa solubilidad es concentración dependiente y postula que mientras la  $F_I$  sea constante, la captación también lo será. Este modelo define la verdadera fracción de captación como  $(1 - F_A/F_I)$  y no como  $F_A/F_I$ , y postula que la elevación inicial es producto de la dilución del halogenado en el espacio muerto representado por la CFR, y no es producto de una verdadera captación a través de la membrana alveolar. La tasa de captación puede ser expresada como:

$$\text{Captación} = F_I \cdot (1 - F_A/F_I) \cdot V_A$$

donde  $F_I$  es la fracción inspirada del agente halogenado en vol%,  $(1 - F_A/F_I)$  es la fracción de captación y  $V_A$  es la ventilación alveolar (ml/min).

Este modelo afirma que la captación pulmonar se mantiene constante al menos durante las primeras 2 horas de administración del anestésico halogenado.

Luego de un periodo de gran captación, correspondiente a la saturación del compartimento central, la captación de halotano se mantiene, en el ser humano, entre 15-20 ml de vapor por minuto por cada 1% de anestésico en la  $F_A$ . Para el isoflurano y el enflurano, también en el ser humano, esta relación se logra con 10-15 ml/min y 30 ml/min, respectivamente (Lin, 1994).

Estudios realizados en animales demostraron que la concentración alveolar de sevoflurano (Boller y col., 2005) marca una notoria tendencia decreciente cuando se emplea el esquema de administración de Lowe, sugiriendo que la captación no disminuye en función de la raíz cuadrada del tiempo como sucede con otros anestésicos como el halotano e isoflurano (Moens, 1988).

## II.5.2. Aplicación de los modelos de captación de los gases anestésicos

Una vez que los gases anestésicos se encuentran disponibles en la vía aérea del paciente, serán la diferencia de concentración (gradiente) que se establece a uno y otro lado de la membrana alveolo-capilar y la solubilidad del agente en cuestión, las que determinarán la presión parcial del anestésico en la sangre arterial.

Como quedara referido, la anestesia cuantitativa consiste en administrar los gases anestésicos a una tasa de administración idéntica a la captación. Por esta razón es imprescindible emplear un cálculo adecuado que prediga este proceso.

Aplicando la formula desarrollada por Lowe (1979) se puede calcular la captación del anestésico en los diferentes periodos de la anestesia, asumiendo una tasa de captación inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

$$V_{AN} = C_a \cdot Q \times t^{-1/2}$$

donde  $V_{AN}$  es captación total del anestésico,  $C_a$  es su concentración arterial,  $Q$  es el volumen minuto cardíaco y  $t$  es el tiempo.

La concentración arterial se obtiene multiplicando la concentración alveolar ( $C_A$ ) por el coeficiente de solubilidad sangre/gas del agente utilizado ( $\lambda_{S/G}$ ).

$$C_a = C_A \cdot \lambda_{S/G}$$

Por último, la concentración alveolar se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

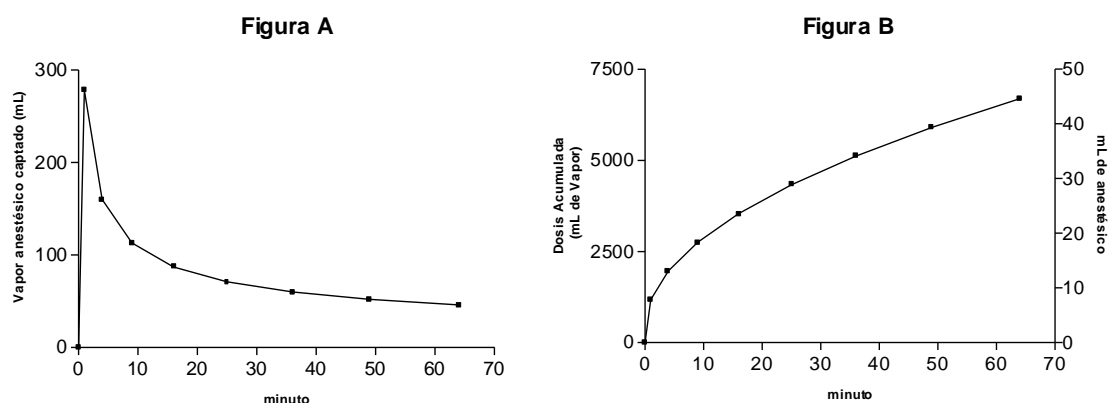
$$C_A = f \cdot CAM$$

donde  $f$  es la fracción de la CAM a la que se trabajará y CAM es la concentración alveolar mínima del anestésico elegido en la especie utilizada (tabla II.4.). Es importante destacar que la CAM produce una anestesia ligera, 1,5 veces la CAM produce una anestesia quirúrgica moderada, y 2 veces la CAM produce una anestesia profunda.

**Tabla II.4.** Concentración alveolar mínima de los anestésicos volátiles (vol%). Tomado de Steffey y col. (2015).

<i>FÁRMACO</i>	<i>Perro</i>	<i>Caballo</i>	<i>Rata</i>
Halotano	0,87	0,88	0,81
Isoflurano	1,28	1,31	1,28
Sevoflurano	2,34	2,34	2,40
Desflurano	7,20	7,23	6,85
Oxido nitroso	222	190	204

Como puede observarse en la ecuación, cuando la oferta de anestésico que recibe el paciente es constante, la captación describe una curva exponencial decreciente en función del tiempo (figura II.8.).



**Figura II.8.** Figura A; captación de isoflurano ( $F_A = 1,3$  vol%) en un equino de 510 kg, calculada a partir de la fórmula de Lowe. Figura B; dosis acumulada de isoflurano en el mismo paciente.

Como se puede observar en el gráfico, el volumen de vapor anestésico captado es igual durante el primer minuto de anestesia al captado durante los periodos que van del primer minuto al cuarto, de éste al noveno, del minuto 9 al 16 y así continúa al menos por 121 minutos.

Basado en estos cálculos, Lowe (1979) propone la administración del volumen de vapor anestésico que captará el paciente en cada instante del procedimiento. La dosis

del halogenado, llamada “unidad de dosis” (UD, expresado en ml de vapor anestésico) surge del siguiente cálculo,

$$UD = 2 \cdot C_a \cdot Q$$

La unidad de dosis representa el doble del volumen de vapor que circula por el sistema y debe administrarse al 1, 4, 9, 16, 25, 36, etc., minuto ( $0^2$ ,  $1^2$ ,  $2^2$ ,  $3^2$ ,  $4^2$ ,  $5^2$ ,  $6^2$ , etc.), para mantener una oferta de anestésico que mantenga la concentración alveolar en un rango estable.

La cantidad de vapor anestésico captado por los diferentes tejidos surge de multiplicar la UD por la raíz cuadrada de tiempo. Esto se conoce como dosis acumulada (CD).

$$CD = UD \cdot \sqrt{t} + c$$

donde c representa la concentración arterial luego de la primera dosis.

Al comienzo de la anestesia una dosis, que contemple el volumen en el que diluirá el anestésico antes de ser captado, permitirá lograr con mayor rapidez el equilibrio. Esta dosis se llama dosis inicial o primera (PD) y se calcula con la siguiente ecuación,

$$PD = C_A \cdot (V_S + V_L) + C_a \cdot Q$$

donde  $V_S$  representa al volumen del circuito anestésico y  $V_L$  representa al volumen pulmonar y las vías aéreas. En ambos casos estos volúmenes se expresan en decilitros (dl).

### **II.6. Circuitos anestésicos y anestesia de bajo flujo**

Los circuitos anestésicos que permiten la reinhalación pueden trabajar semiabiertos, semicerrados y cerrados. Lo que diferencia uno de otro es

fundamentalmente el nivel de reinhalación de gases espirados que se produce y esto es, a su vez, es función del FGF.

Habitualmente se considera que una anestesia de bajo flujo es aquella en la que el nivel de reinhalación del gas espirado se encuentra por encima del 50% (Baum, 2001). Esto último varía con el tamaño del animal y el volumen del circuito utilizado.

La gran diversidad que existe entre las diferentes especies tratadas por el anestesiólogo veterinario, limita en gran medida la implementación de las técnicas de bajos flujos.

### II.6.1. Circuitos semi-cerrados

En medicina humana se define a los diferentes sistemas anestésicos en función del FGF total (tabla II.5.).

**Tabla II.5.** Nomenclatura propuesta para clasificar los sistemas con más de un 50% reinhalación.

<i>Terminología</i>	<i>Oxígeno(l/min)</i>	<i>N<sub>2</sub>O(l/min)</i>	<i>Total(l/min)</i>	<i>Autor</i>
Flujo intermedio	1,0	1,0	2,0	Aldrete y Romo, 1979
Bajo Flujo	0,5	0,5	1,0	Foldes y col., 1952
Flujo mínimo	0,3	0,2	0,5	Virtue, 1974
Sistema casi cerrado	0,5	----	0,5	Aldrete, 1995

En medicina veterinaria, en cambio, es necesario relacionar el FGF con el peso del paciente para clasificar el tipo de sistema que se está utilizando (tabla II.6.).

**Tabla II.6.** Flujos propuestos en medicina veterinaria para los diferentes sistemas anestésicos.

<i>Terminología</i>	<i>Oxígeno (ml/kg/min)</i>	<i>N<sub>2</sub>O (ml/kg/min)</i>	<i>Total (ml/kg/min)</i>	<i>Autor</i>
Sistema semicerrado	21	21	42	Muir y Hubbell, 1989
Sistema bajo flujo	10 a 15	---	10 a 15	Wagner y Bednarski, 1992
Sistema cerrado	4,4 a 6,6	---	4,4 a 6,6	Muir y Hubbell, 1989

Como se mencionara anteriormente, en pacientes normoventilados y hemodinámicamente compensados, la  $F_A$  será reflejo de la  $F_I$  y ésta, a su vez, de la mezcla resultante entre la columna de gas fresco y la columna de gas reinhalado. Así, el descenso de la concentración del agente halogenado en el circuito tendrá dos orígenes. En primer lugar la captación tisular y en segundo, la eliminación al exterior del sistema del exceso de gas, a través de la válvula espiratoria y de fugas en el circuito.

Independientemente del origen de la pérdida de vapor, se deberá reponer la misma cantidad minuto a minuto para mantener una  $F_I$  constante. Si se multiplica el volumen respiratorio del paciente por el porcentaje de anestésico tanto en la  $F_A$  como en  $F_I$  se obtiene, el volumen de vapor a reponer cada minuto (D'Avirro 2000).

Para ilustrar lo expresado se desarrolla el siguiente ejemplo:

Si un animal ventila 2 litros por minuto y tiene una  $F_A$  de 1,5 vol% y una  $F_I$  de 2 vol% estará inspirando 40 ml ( $2000 \text{ ml} \times 2\%$ ) de vapor anestésico por minuto y espirando 30 ml ( $2000 \text{ ml} \times 1,5\%$ ) de vapor. La diferencia de 10 ml de vapor es lo que se deberá incorporar para mantener las concentraciones constantes. Si el vapor anestésico es incorporado a través de un vaporizador flujo-dependiente, ubicado fuera del circuito anestésico, un FGF de 0,5 l/min con el dial del vaporizador en 2%, un FGF de 0,25 l/min con el dial en 4% o un FGF de 0,1 l/min con el dial de un hipotético vaporizador en 10%, sería suficiente para garantizar la estabilidad de un sistema del que nada se pierda. Pero cuando el consumo metabólico de oxígeno se encuentra por debajo del FGF empleado, el circuito debe abrirse y los cálculos readecuarse.

Una manera de plantear una anestesia de bajo flujos en circuitos “casi cerrados” es la siguiente:

Para calcular el volumen de vapor necesario para saturar el sistema a la concentración deseada, se deberá conocer el volumen total del mismo a partir de la siguiente fórmula.

$$V_T = V_S + CFR + V_{CC} + V_{SC}$$

donde  $V_T$  es el volumen total del sistema;  $V_s$  es el volumen del circuito anestésico; CFR: es la capacidad funcional residual (ver tabla II.7.);  $V_{CC}$  es el volumen del compartimento central o GRV (calculado como el 9% del peso corporal del paciente), y  $V_{SC}$  es el volumen de sangre circulante (calculado como el 60% del volumen de sangre total de la especie en cuestión).

Aldrich y Haskins (1995) estimaron el  $V_{SC}$  entre 9 y 10% del peso corporal en caninos y de 5% en felinos. Una vez que se conoce el volumen del sistema y la CAD, se calcula el volumen de vapor necesario para lograr la concentración deseada.

*Ejemplo:* Si un paciente (perro) pesa 40 kg y el volumen del circuito al que se conecta es de 5 litros, el “continente” tendrá 14,7 litros (5 l del circuito + 2,1 l de CRF + 3,6 l de  $V_{CC}$  + 4 l de  $V_{SC}$ ). De esta manera, si el objetivo es lograr un 1,5% de anestésico diluido en él, se debe incorporar 220 ml de vapor anestésico. Si el vaporizador libera un máximo de 25 ml de vapor con un FGF de 0,5 ml/min, el sistema estará cargado a la concentración deseada en 8,8 minutos. Una vez saturado el sistema y con el paciente en el nivel de profundidad establecido, concluye la fase de inducción o impregnación y comienza el mantenimiento que consistirá en hacer coincidir el volumen de vapor anestésico que abandona el circuito cada minuto, independiente de cual sea el origen de la merma (captación o fuga).

**Tabla II.7.** Parámetros respiratorios en diferentes especies (Gillespie y Hyatt, 1974; Gallivan y col., 1989; Lai, 1992;)

Especie	Canino	Equino	Rata
Peso (Kg)	----	400-500	0,1-0,2
FR (R/min)	13-25	8-10	80-100
VC (ml/kg)	15-20	10,1	7-8
VMR (ml/min)	----	74600	80-200
VMR (ml/kg/min)	200	154	650-700
CFR (ml/kg)	53,6	36,6	6,8
VR (ml/kg)	16,7	19	4,2

FR: frecuencia respiratoria; VC: volumen corriente; VMR: volumen minuto respiratorio; CFR: capacidad funcional residual; VR: volumen residual.

### II.6.2. Circuitos Cerrados

Según Lowe (1972) son dos los principios involucrados en el uso de circuitos cerrados:

1. El volumen del circuito se debe mantener constante.
2. La fracción espirada de oxígeno ( $F_{EO_2}$ ) debe ser también constante al valor estipulado. Este último en un nivel arbitrariamente establecido.

Se considera que un circuito cerrado es aquel en el que, tanto el aporte de gases anestésicos como el de oxígeno, es semejante al volumen de los mismos captados por el paciente.

De lo dicho se desprende que el aporte de oxígeno deberá ser igual al consumo metabólico del animal anestesiado y el de los gases anestésicos (óxido nitroso y halogenados) semejante a la captación para cada periodo del acto anestésico.

Para trabajar con circuitos cerrados debe comprobarse su impermeabilidad. Esta se cuantifica constatando el flujo necesario para mantener una presión constante de 20 cm de  $H_2O$ , mientras la válvula espiratoria se encuentra cerrada y la salida de gases a través de la pieza en 'y', ocluida. Se considera admisible una pérdida de hasta 50 ml/min. Para pacientes de escasa talla o circuitos de escaso volumen ésta puede ser una fuga importante que condicione la implementación de la técnica.

Como se mencionó anteriormente estos circuitos exigen un sistema de vaporización que no dependa del FGF para controlar la concentración del anestésico.

### II.7. Sistemas de vaporización de agentes halogenados flujo dependiente

El propósito del vaporizador es propiciar un ambiente óptimo para la dilución del vapor generado en la superficie del líquido del que proviene, para promover un  $F_I$  adecuada y sobre todo controlada del agente halogenado.

Para lograr este objetivo, los vaporizadores agente-específicos, bypass-variable,



temperatura y flujo compensado, cuentan con un mecanismo para dividir la columna de gas fresco en dos. Una de ellas, llamada  $V_{ARRASTRE}$ , es derivada a la cámara de vaporización desde la cual “arrastra” al vapor anestésico que se encuentra a un porcentaje similar a su presión de saturación ( $P_{VA}$ ). El volumen de vapor acarreado puede calcularse mediante la ecuación,

$$\% \text{ vapor}_{ANE} = (P_{VA} / P_A) \times 100$$

donde  $P_A$  es la presión atmosférica.

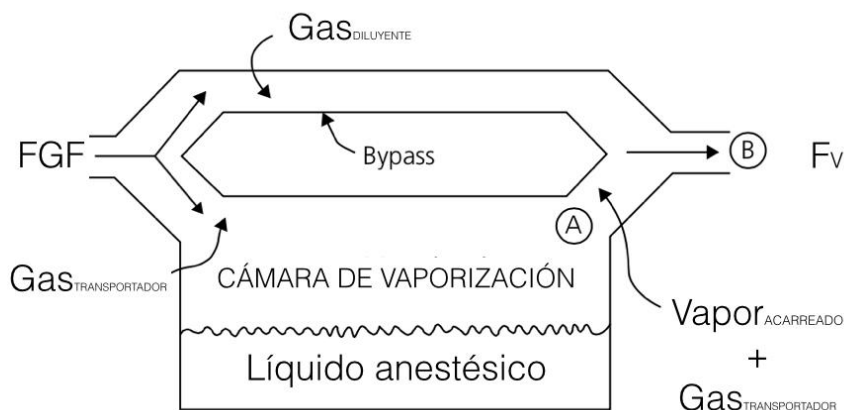
La segunda columna de gas fresco, llamada  $V_{DILUYENTE}$ , atraviesa al vaporizador sin ingresar en la cámara de vaporización y, al reunirse con la proveniente de la cámara de vaporización, la diluye para lograr el porcentaje preestablecido (figura II.9.).

Los vaporizadores modernos se encuentran pre calibrados para generar una concentración final igual ( $\pm 10\%$ ) al número indicado por la posición de su dial. Sin embargo, para que esta predicción se cumpla, el vaporizador debe recibir un FGF mayor al mínimo necesario para forzar el desvío de la  $V_{ARRASTRE}$  a la cámara de vaporización pero menor a uno que interfiera una adecuada tasa de vaporización. Por esta misma razón estos vaporizadores deben ubicarse fuera del circuito anestésico y recibir la columna de gas fresco capaz de generar la presión necesaria.

Para calcular el porcentaje final del anestésico en la columna de gas fresco que sale del vaporizador se deberá conocer la temperatura y la presión atmosférica reinante en la cámara de vaporización y los volúmenes de gas fresco que atraviesan ( $V_{ARRASTRE}$ ) y sortean ( $V_{DILUYENTE}$ ) la cámara de vaporización.

Así, la concentración de vapor anestésico en la mezcla surge de la siguiente ecuación,

$$\% \text{ anestésico} = (V_{ARRASTRE} \times \% \text{ vapor}_{ANE}) / V_{DILUYENTE} \cdot (P_A - P_{VA}) + (V_{ARRASTRE} \times P_A)$$



**Figura II.9.** Esquema de un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado.

## II.8. Sistemas de vaporización de agentes halogenados flujo independiente

Con estos sistemas el aporte de vapor anestésico es independiente del FGF. Los métodos más estudiados son la adición volumétrica y la ubicación del sistema de vaporización dentro del circuito anestésico. A continuación se hace una breve reseña de ambos métodos de vaporización.

### II.8.1. Adición volumétrica

La adición volumétrica es una alternativa que exige una gran dedicación por parte del anestesiólogo, sobre todo durante la primera media hora del procedimiento. Con este método, la inyección tanto en la rama inspiratoria como espiratoria del líquido anestésico elegido en tiempos preestablecidos, permitirá mantener la  $F_A$  constante (Moens, 1988; Olson y col., 1993; Boller y col., 2005; Bangaari y col., 2013).

Los tiempos de inyección pueden calcularse fácilmente elevando al cuadrado el número de administración. Así pues se inyecta la unidad de dosis (UD; ecuación en apartado 1.5.2.) a los 0, 1, 4, 9, 16, 25, etc. minutos es decir:  $0^2$ ,  $1^2$ ,  $2^2$ ,  $3^2$ ,  $4^2$ ,  $5^2$ , etc. La maniobra previa a la incorporación de la primera UD, consiste en adicionar al sistema una dosis de carga (PD; ecuación en apartado 1.5.2.). Si bien este método permite

mantener una concentración promedio adecuada, se registran fluctuaciones entre picos y valles que pueden verse reflejadas en el plano anestésico del paciente.

Con estas técnicas se reduce el consumo de anestésico al mínimo, ya que sólo se emplea el necesario para saturar los compartimentos periféricos y mantener la  $F_A$  en el nivel deseado.

### **II.8.2 Vaporizador dentro del circuito (VIC)**

Una excelente alternativa, difundida en medicina veterinaria, es el uso de sistemas con vaporizadores dentro del circuito anestésico (Haskins 1992; Otero y col., 2001; Ferguson y col., 2013). El de Stephen's, el Komerassoff y el Ohio<sup>#8</sup>, son algunos de los vaporizadores utilizados en estos circuitos.

Estos dispositivos, cuentan con una marmita de vidrio, que permite el uso alternativo de diferentes líquidos volátiles y se ubican generalmente en la vía inspiratoria del circuito anestésico. Si bien en estos casos, la concentración anestésica de la  $F_I$  pasa a depender de numerosos factores como la temperatura ambiente, el patrón ventilatorio del paciente (frecuencia y amplitud) y el FGF, la tasa de vaporización es constante y predecible (Bednarski y col., 1993; Otero y col., 2001; Ferguson y col., 2013). Las mayores ventajas que aportan son, como todo sistema cerrado, una menor pérdida de calor y humedad y fundamentalmente una menor polución y un menor consumo de anestésico. Con estos sistemas, es factible lograr para todos los agentes, altas concentraciones en el circuito desde el inicio del acto anestésico con FGF similar al consumo metabólico del paciente.

### **II.9. Oxígeno y bajo flujo**

Cuando se trabaja con circuitos cerrados de anestesia, es sumamente importante asegurar un aporte de oxígeno que logre suplir las necesidades metabólicas del individuo y garantizar al mismo tiempo una fracción inspirada ( $F_{IO_2}$ ) que evite la hipoxemia.

El consumo metabólico de oxígeno se encuentra altamente influenciado por el peso y la superficie corporal del paciente, su temperatura y el grado de depresión del SNC. Un método rápido y sencillo para calcularlo es mediante la fórmula elaborada por Brody (1945). Este propone que, en todo homeotermo, el consumo metabólico de oxígeno puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{VO}_2 = 10,15 \cdot \text{PC (kg)}^{3/4}$$

donde  $\text{VO}_2$  es la captación de oxígeno (ml/min) y PC el peso corporal del individuo (kg).

De acuerdo con los estudios realizados por Lowe y Ernst (1981) el consumo de oxígeno, calculado a partir de la fórmula estudiada, se encuentra por debajo, alrededor de un 30%, en pacientes deprimidos por los diferentes anestésicos.

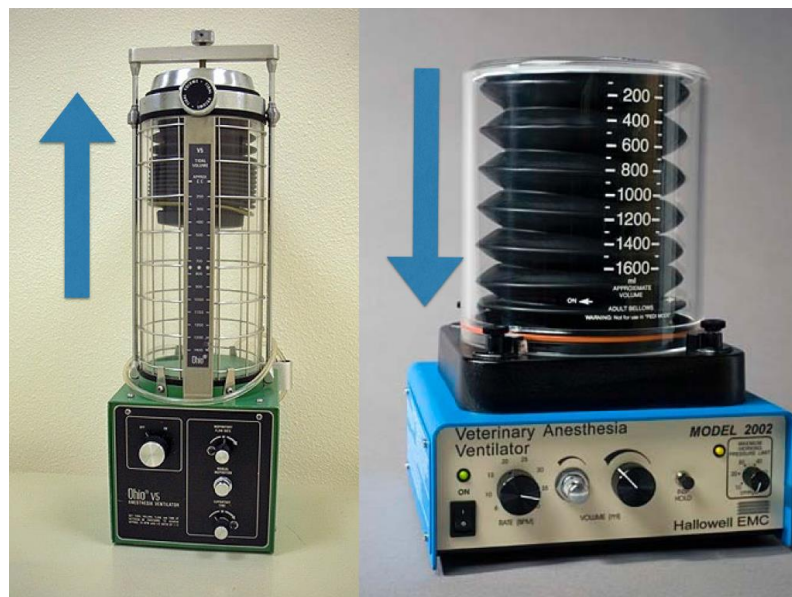
Estudios realizados sobre animales anestesiados sugieren que un flujo de oxígeno de alrededor de 3 a 4 ml/kg/min tanto en pequeños (Moens 1988; Boller y col., 2005) como en grandes animales (Olson y col. 1993), es suficiente para suplir la demanda metabólica de  $\text{O}_2$  durante la anestesia.

Una forma práctica y sencilla de ajustar el FGF en una anestesia de rutina, consiste en aportar un volumen de gases frescos que permita mantener el volumen de la bolsa de reserva, si ésta forma parte del circuito, constante. Un aumento del mismo supondrá un aporte de gas superior al captado por el animal y a la inversa, una disminución de su volumen, deberá asociarse a un aporte insuficiente de gases frescos. Se supone, que el volumen de gases adicionados al circuito iguala al volumen de los mismos captados por el paciente más las posibles pérdidas concomitantes.

El uso de respiradores complica la evaluación y dependerá del tipo de equipo empleado. Cuando se trabaja con sistemas de concertinas ascendentes (figura II.10.) y sin espacios para acumular excesos de gas, se deberá estar siempre atento a la evolución de la presión del circuito. Una presión por debajo del cero, al momento de la inspiración, supondrá una contracción del sistema a consecuencia de un escaso FGF y

una presión positiva al final de la espiración, un exceso. Esto último sólo se registrará si la válvula de salida de la jarra del respirador se encuentra cerrada.

Cuando se trabaja con respiradores de concertinas descendentes (figura II.10.), éstas se mantienen entre 100 y 200 ml por encima de la base. Las modificaciones en la altura de la concertina reflejarán, de esta manera, los desequilibrios debidos a déficits o excesos de gas fresco, los cuales pueden ser fácilmente detectados y corregidos ajustando el FGF.



**Figura II.10.** Ventilador de concertina ascendente (izquierda) y descendente (derecha). La flecha marca el movimiento de la concertina durante la inspiración.

### II.10. Acumulación de gases y compuestos de degradación en los circuitos cerrados

Los gases que se acumulan en los circuitos que no admiten un gran recambio, pueden ser divididos en cuatro grupos:

- Compuestos formados en el cuerpo del paciente: acetona, CO, metano e hidrógeno (Strauss y Hausdörfer, 1993; Vesishelen y col., 1996).
- Compuestos absorbidos por el cuerpo del paciente: etanol (raro en animales), CO y nitrógeno (Hendrickx y col., 1996; Morimoto y col, 1998)

- Compuestos producidos en el circuito anestésico: CO y compuestos de degradación de los halogenados, particularmente el Componente A.
- Compuestos introducidos al circuito por impermeabilidad: nitrógeno.

De los compuestos mencionados los que poseen mayor implicancia son aquellos que podrían modificar el perfil sanitario del paciente. El acúmulo de estas sustancias no llega a tener un impacto clínico relevante en la práctica rutinaria, sobre todo porque la duración promedio de los procedimientos, rara vez es lo suficientemente prolongada. No obstante, cualquiera de los gases inertes acumulados reducen drásticamente su concentración luego de purgar el sistema.

La capacidad del sevoflurano de reaccionar con la cal sodada y la consiguiente formación de compuesto A, ha sido motivo de discusión en el ámbito médico (Gentz y Malan, 2001). El acúmulo de este compuesto, potencial agente nefrotóxico y neurotóxico, en circuitos cerrados, estaría contraindicando el procedimiento. Aunque la mayoría de los informes fallan a la hora de detectar concentraciones que superen los límites permitidos (Muir y Gadawski, 1998; Boller y col., 2005), en procedimientos habituales, la alternativa de utilizar absorbentes libres de OHNa y OHK, como el hidróxido de calcio, limitaría estas restricciones (Vesishelen y col., 2001; Boller y col., 2005).

### ***III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS***

### III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

#### III.1. Justificación

La práctica anestésica se ha desarrollado significativamente durante los últimos años en medicina veterinaria. La incorporación de nuevos compuestos nos invita a recurrir a técnicas y protocolos que hagan cada vez más eficiente el uso de los recursos disponibles, sin comprometer la calidad de la prestación médica.

En el ámbito de la anestesia inhalatoria, el uso de circuitos circulares se muestra como una alternativa práctica, segura y muy difundida en medicina veterinaria. La principal ventaja de estos circuitos radicaría en permitir la recirculación de los gases anestésicos lo cual redundaría en una menor eliminación de los mismos a la atmósfera y por tanto en una reducción del consumo y los costos del procedimiento. Sin embargo, con la diversidad en el tamaño corporal de los animales con los que tratamos y el condicionamiento que imponen los sistemas de vaporización habitualmente empleados en medicina veterinaria, la recirculación de gases anestésicos está por debajo de lo ideal.

La implementación de bajos flujos de gases frescos o mejor aún, las anestесias cuantitativas, que son aquellas en que la administración de los gases anestésicos se ajustan a la captación por parte del paciente, permitirían reducir el consumo de los agentes halogenados al mínimo necesario, contribuyendo a disminuir la polución del quirófano, la exposición del personal a los gases anestésicos y el impacto sobre el medio ambiente. De manera adicional, este esquema de trabajo reduciría los costos del procedimiento, facilitando la inclusión de agentes anestésicos de última generación que aportan beneficios relacionados como la estabilidad hemodinámica del paciente y el acortamiento de la fase de recuperación.

Sin embargo, la práctica de anestесias con flujos de gases frescos (FGF) similares al consumo metabólico de oxígeno, exige el empleo de circuitos especialmente diseñados para tal fin y técnicas que se independicen del FGF para vehiculizar el vapor anestésico dentro del circuito. En la mayoría de los casos, con los vaporizadores tradicionalmente empleados, los niveles del agente halogenado vaporizado se encontrarán, si se trabaja a un flujo de gas fresco coincidente con el



consumo metabólico de oxígeno, por debajo de lo necesario durante gran parte del procedimiento. Por tanto la posibilidad de incorporar esta práctica a la rutina de trabajo del ámbito veterinario exigiría la renovación del equipamiento y el entrenamiento del personal afectado a su manejo.

Con el objetivo de aportar una solución práctica y asequible a este problema, se propuso diseñar un dispositivo que permitiera adaptarse a cualquier máquina anestésica, y transformarla en una capaz de implementar anestésias cuantitativas, incluso cuando ésta utilice un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado ubicado fuera del circuito anestésico, para vaporizar el agente halogenado. De manera adicional, se espera que el mencionado dispositivo permita emplear circuitos de gran volumen (5 a 50 litros) en animales con diferentes pesos corporales (0,1 a 800 kg) manteniendo siempre las condiciones antes mencionadas (circuito cerrado y anestesia cuantitativa). Así, la innovación propuesta sería compatible con los circuitos anestésicos habitualmente empleados en la práctica de la anestesia veterinaria, tanto de grandes como de pequeñas especies. Una ventaja adicional que aportaría el dispositivo sería reducir de manera significativa la constante de tiempo del circuito (tradicionalmente prolongada en sistemas que emplean bajos flujos de gases frescos), la reducción del espacio muerto y la disminución del trabajo respiratorio del paciente conectado al mismo.

### **III.2. Objetivos**

#### **III.2.1. Objetivos Generales**

1. Diseñar un dispositivo que permita independizar el aporte de vapor anestésico del flujo de gas fresco, empleando vaporizadores agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado.
2. Analizar el impacto de la recirculación de gases anestésicos provenientes del circuito, sobre la vaporización de agentes halogenados y las constantes de tiempo del sistema empleado.
3. Evaluar la eficacia del nuevo dispositivo para la administración de anestésicos halogenados en circuitos cerrados en animales de diferente tamaño corporal.

### **III.2.2. Objetivos Particulares**

1. Evaluar el funcionamiento de un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado que recibe un gas diluyente cargado con el agente halogenado a vaporizar.
2. Definir una ecuación matemática para predecir la fracción vaporizada de un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado que recibe un gas diluyente cargado con el agente halogenado a vaporizar.
3. Evaluar la capacidad de un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado, ubicado dentro del circuito anestésico, de aportar la cantidad de vapor anestésico necesario para cada período de la anestesia, en animales de diferentes pesos y tamaños.
4. Caracterizar la evolución del gradiente de concentración alveolar para el isoflurano, en caballos, perros y ratas, conectados al circuito modificado.
5. Analizar el efecto de la innovación sobre el espacio muerto del circuito anestésico, cuando este se encuentra conectado a animales con un volumen corriente menor al espacio muerto de la pieza en “y” del circuito anestésico.

#### ***IV. MATERIALES Y MÉTODOS***

#### IV. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue dividido en dos etapas. La primera consistió en el diseño del dispositivo empleado para realizar anestesia cuantitativa en circuitos cerrados, empleando vaporizadores flujo dependientes. Para confirmar la utilidad de la innovación se determinó, en primer término, la capacidad de vaporización de un vaporizador (asilado del circuito anestésico) que recibe un flujo de gas cargado con el agente halogenado que se desea vaporizar y se determinó una ecuación matemática para predecir la fracción vaporizada en esas condiciones. Luego, se montó el dispositivo dentro de un circuito anestésico para evaluar el funcionamiento del mismo. La segunda etapa consistió en la administración de agentes halogenados a través del circuito anestésico diseñado en la primera etapa a animales de diferente peso corporal.

##### **IV.1. Materiales y métodos para el diseño del dispositivo empleado para realizar anestesia cuantitativa en circuitos cerrados, empleando vaporizadores flujo dependientes.**

Con el fin de independizar el aporte de vapor anestésico del FGF y mantener el circuito cerrado se modificó el desplazamiento de los gases contenidos en su interior mediante la incorporación de un dispositivo diseñado para forzar la circulación de los mismos que fue previamente patentado (patente de invención AR054695B1, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial Argentina, Buenos Aires, 27 de diciembre de 2012, ver Anexo I).

El dispositivo consiste en una bomba blindada, aspirante e impelente, específicamente diseñada a los efectos del presente trabajo, dispuesta para direccionar los gases anestésicos y emplearlos como gas diluyente del vaporizador conectado al circuito.

De ahora en adelante nos referiremos a la columna de gas diluyente, impulsado por la rama impelente de la bomba, como “*flujo circulante*” ( $FL_{CIR}$ ). La innovación es compatible con cualquier vaporizador que dependa del flujo para realizar un proceso de vaporización calibrado, que queda, mediante esta modificación, incorporado al circuito anestésico. Como resultante de la modificación la fracción vaporizada ( $F_V$ ) dependerá

del FL<sub>CIR</sub> que recibe el vaporizador, del volumen de anestésico que acarrea el FL<sub>CIR</sub> y de la posición del dial del vaporizador.

La bomba, desde ahora “*el circulador*”, posee la capacidad de movilizar de manera calibrada una columna de FL<sub>CIR</sub> de 0,5 a 10 l/min. Para disminuir el vapor de agua (proveniente de la vía aérea) en la columna del FL<sub>CIR</sub> se interpuso entre el puerto aspirante de la bomba y la toma de gases, una trampa de agua de doble membrana (WaterLock<sup>®</sup> 2, Dräger, Alemania) para moderar la condensación, tanto en el *circulador* como en el vaporizador.

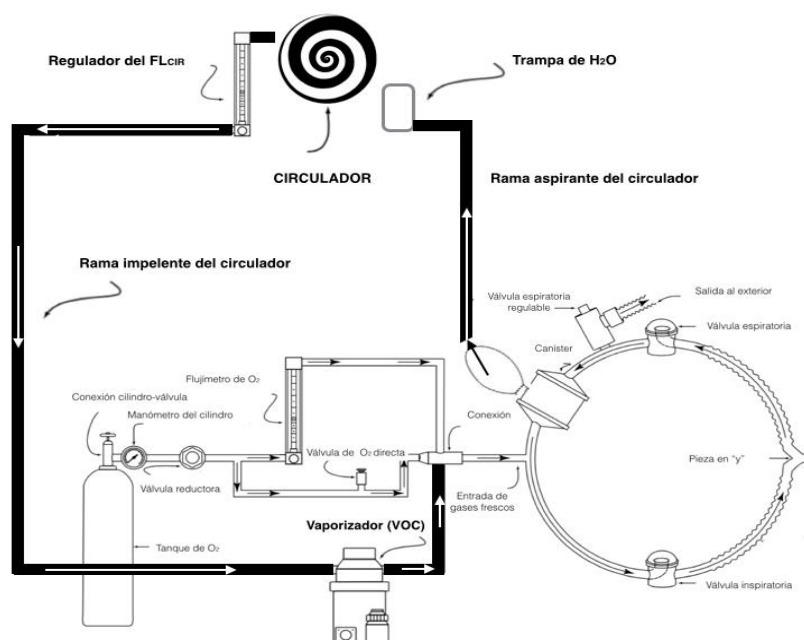
Para trabajar con caballos, el dispositivo se montó sobre una máquina de anestesia estándar para grandes animales (VML Large Animal Anesthesia Machina, Matrx, USA) con un volumen total de 42,2 l. El equipo referido cuenta con un canister (Matrx, USA) de 5 l de capacidad, un circuito paciente de 12,2 l de capacidad, compuesto por dos tubos corrugados de 50 mm de diámetro y 1,75 m de longitud cada uno (Large animal corrugated hosing, SurgiVet, USA), y una bolsa de reserva con un volumen de 25 l (Large animals bag, SurgiVet, USA). Para trabajar con perros y ratas el dispositivo se montó sobre una máquina de anestesia estándar para pequeños animales (Leistung LS-Vet, Córdoba, Argentina) de 6,2 l de volumen. El equipo referido cuenta con un canister (Leistung, Córdoba, Argentina) de 1 l de capacidad, un circuito paciente de 2,2 l de capacidad (Flextube, Intersurgical, Gran Bretaña), compuesto por dos tubos corrugados de 22 mm de diámetro y 2,0 m de longitud cada uno y una bolsa de reserva con un volumen de 3 l (Breathing Bag 3 Liter Non-Latex, SurgiVet, USA). En ambos casos el canister fue cargado con un absorbente de CO<sub>2</sub> libre de hidróxidos alcalinos (LoFloSorb, Intersurgical, Gran Bretaña).

Para regular el FGF de manera precisa, se reemplazó el flujímetro original de las máquinas de anestesia descritas por otro de alta precisión, regulado de 0-3,5 l/min (Flujómetro de oxígeno, Ohio Medical, US), que permite dosificar el oxígeno a un flujo similar al consumo metabólico del animal conectado al circuito.

El oxígeno empleado (Praxair Argentina, S.R.L) fue obtenido del circuito de oxígeno central de la institución en la que se desarrollaron los experimentos.

Para evitar la recirculación de  $\text{CO}_2$  en la columna del  $\text{FL}_{\text{CIR}}$ , el puerto aspirante del *circulador* se acopló a un conector ( $\text{CO}_2$  Monitor Exhaust Kit, SurgiVet, US) ubicado entre el canister y la bolsa de reserva. La  $F_v$  ingresó al circuito de anestesia por un puerto ubicado en la rama inspiratoria del mismo. Para trabajar con ratas, la entrada de gas fresco se ubicó en el puerto de muestreo del conector del tubo traqueal.

En la figura IV.1 se muestra un esquema de las modificaciones impuestas a la disposición tradicional de los componentes de una máquina de anestesia por la innovación propuesta. El diagrama muestra la localización del *circulador*, vaporizador y flujímetros en relación a los componentes de la máquina de anestesia.



**Figura IV.1.** Esquema de una máquina de anestesia estándar modificada por el *circulador* de gases anestésicos.

### IV.1.1. Determinación de la fracción vaporizada del vaporizador que recibe un flujo diluyente cargado con el agente halogenado que se desea vaporizar.

Con el objetivo de determinar el comportamiento de un vaporizador agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensado que recibe como gas diluyente, uno que contiene diferentes porcentajes del agente halogenado que se

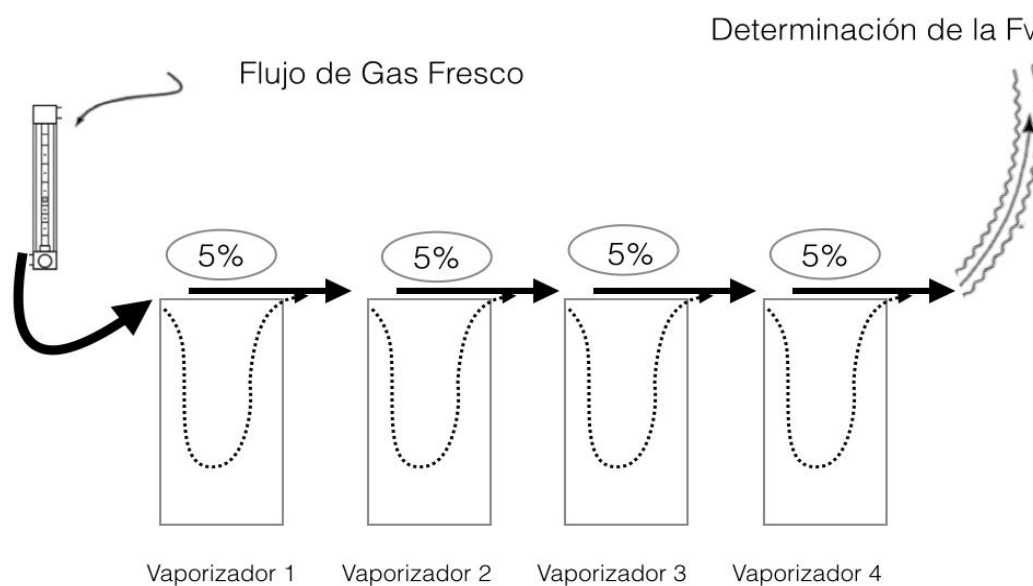
pretende vaporizar, se procedió a conectar en serie hasta 4 vaporizadores y analizar la  $F_v$  obtenida.

- ✓ Se utilizaron cuatro vaporizadores agente-específico, bypass-variable, temperatura y flujo compensados de sevoflurano (Sevo-Wick, Muraco Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) y cuatro de isoflurano (Vapor 19.1 Vaporizer, North American Drager, Telford, Pennsylvania), calibrados para liberar un máximo de 5% del respectivo agente halogenado cada uno.
- ✓ Para regular el flujo de oxígeno que se empleó como gas diluyente, se utilizó un flujímetro (Flujómetro de oxígeno, Ohio Medical, US), calibrado de 0 a 3,5 l/min, con marcas intermedias cada 50 ml.
- ✓ Para la determinación de las concentraciones del agente halogenado (vol%) en la fracción vaporizada ( $F_v$ ) se utilizó un analizador de gases (Oxyanga Eku, Leiningen, Germany) calibrado de acuerdo con las especificaciones de su fabricante antes de cada ensayo.
- ✓ El puerto de recolección de muestras del analizador fue conectado a un tubo corrugado de 60 cm de largo y 22 mm de ancho (228 ml de volumen) conectado al puerto de salida de gases del último vaporizador de la serie.
- ✓ El tubo corrugado actúa como un reservorio de la columna de gases que atraviesen el o los vaporizadores, para mantener una muestra mayor a los 150 ml/min que es el volumen de gas extraído por el analizador empleado para determinar la concentración del agente halogenado en estudio.

Cada vaporizador fue probado a 100, 200, 300, 500 y 1000 ml/min en su máxima posición para corroborar su calibración. El flujo de oxígeno se inició 30 minutos antes de comenzar las mediciones para evitar que los cambios de temperatura sobre el tubo del flujímetro pudieran producir alteraciones. La temperatura en el laboratorio se mantuvo constante (20°C) a lo largo de todo el estudio. Cada medición se realizó seis veces y entre cada una de ellas, el circuito desde el que se recogía la muestra de gas fue lavado con oxígeno al 100% hasta lograr ausencia total de anestésico en el monitor. Los gases de descarte del laboratorio fue extraído mediante sistemas de evacuación ad hoc.

Los cuatro vaporizadores de sevoflurano constituyeron la primera serie (S1, S2, S3, S4) y los cuatro vaporizadores de isoflurano constituyeron la segunda serie (I1, I2, I3, I4). Los vaporizadores de cada serie fueron colocados uno a continuación del otro (figura IV.2.). De esta manera el primero recibió el FGF proveniente del flujímetro, el segundo recibió como fuente de gas la mezcla cedida por el primero, el tercero la columna de gas resultante de 1 + 2 (que sale del segundo) y el cuarto las suma de los anteriores (que sale del tercero).

La  $F_v$  registrada fue comparada con el valor hipotético que surge de la suma aritmética del vapor anestésico que aportó cada vaporizador por separado ( $F_v$  esperada). Los resultados obtenidos fueron empleados para definir una ecuación que permitió calcular el porcentaje de vaporización de un vaporizador (flujo dependiente) que recibió como gas diluyente uno cargado con el agente anestésico que se deseaba vaporizar.



**Figura IV.2.** Diagrama de la conexión en serie de los vaporizadores y el flujo de gases a través de ellos.



### IV.1.2. Análisis de la evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el *circulador*.

Para analizar la evolución del contenido de agente halogenado en el  $FL_{CIR}$  y la  $F_V$  de un vaporizador flujo dependiente conectado al *circulador* y montado sobre la máquina de anestesia de pequeños animales (6,2 l de volumen) se realizó el siguiente experimento:

- ✓ Se determinaron las concentraciones del agente halogenado (vol%) en el  $FL_{CIR}$  y la  $F_V$  mediante un analizador de gases (Oxyanga Eku, Leiningen, Germany) calibrado de acuerdo con las especificaciones de su fabricante antes del ensayo.
- ✓ Para la determinación de la concentración de agente halogenado en el  $FL_{CIR}$ , la muestra se recolectó mediante una toma próxima al puerto aspirante del *circulador*.
- ✓ La  $F_V$  se determinó a partir de una muestra recogida de un puerto ubicado próximo a la entrada de gases frescos.
- ✓ Los tubos de muestreo de los gases del  $FL_{CIR}$  y la  $F_V$  se conectaron a una llave de tres vías (Discofix Azul, B.Braun, Argentina) acoplada al analizador de gases.
- ✓ Los gases aspirados por el analizador (150 ml/min) fueron devueltos al circuito a través de un conector (CO<sub>2</sub> Monitor Exhaust Kit, SurgiVet, US) ubicado entre el tubo corrugado espiratorio y la válvula homónima.
- ✓ Antes del ensayo se procedió a sellar el circuito, mediante el taponamiento de la pieza en “y”, y a llenarlo con O<sub>2</sub> 100% hasta lograr una presión de 20 cm de H<sub>2</sub>O. Luego de constatar una pérdida  $\leq 50$  ml/min, se redujo la presión a 0 cm de H<sub>2</sub>O, se suspendió el FGF (O<sub>2</sub>) se encendió el *circulador*, se reguló el  $FL_{CIR}$  en 1 l/min y se posicionó el dial de un vaporizador de sevoflurano (Sevo-Wick, Muraco Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) en 1%.

La experiencia se repitió de manera idéntica a lo planteado, posicionando el dial del vaporizador en 2%. Las concentraciones en el  $FL_{CIR}$  y la  $F_V$  se registraron minuto a minuto durante 25 minutos. Como se empleó un solo analizador de gases, se alternó la

toma de muestra de cada puerto accionando la llave de tres vías. Cada medición tuvo una duración de 30 segundos.

### **IV.2. Protocolo anestésico empleado en las especies estudiadas**

#### **IV.2.1. Animales e instrumentación**

El estudio con animales fue autorizado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAL), organismo que regula las normas de manejo en animales de experimentación, en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (Protocolo 2013/29). Los animales empleados fueron provistos por el Bioterio (perros y ratas) y la Administración de Campo (caballos) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, respectivamente. Para ser incluidos en el ensayo se les efectuó, tanto a perros como a caballos, un examen físico, hemograma y bioquímica sanguínea completa a fin de asegurar un buen estado de salud. Las ratas utilizadas fueron evaluadas clínicamente y contaban con un análisis microbiológico y parasitológico realizado por el bioterio del cual provenían.

Para el estudio se emplearon 12 individuos de cada especie. Para determinar el estado físico de los animales se empleó la escala propuesta por la Asociación Americana de Anestesiología (ASA). A los animales se les sometió, antes del estudio, a un ayuno de sólidos de 12 horas y un ayuno líquido de 2 horas. Cada individuo fue anestesiado una única vez y cada procedimiento tuvo una duración de 60 minutos en equinos y caninos y de 30 minutos en murinos. Seis animales de cada especie fueron asignados de forma aleatoria al grupo de animales anestesiados con isoflurano (Forane, Laboratorios Abbott, Argentina Lote: 769350A, Fecha de vencimiento: 11/15) y los otros seis recibieron sevoflurano (Sevorane; Laboratorios Abbott, Argentina, Lote: 394000A, Fecha de vencimiento 10/16). En todos los casos los agentes anestésicos fueron vaporizados desde un vaporizador agente-específico (Vapor 19.1 Vaporizer, North American Drager, Telford, Pennsylvania para el isoflurano y Blease, Chesham, Bucks, Gran Bretaña para el sevoflurano) conectado al circuito circular modificado anteriormente descrito, recibiendo como fuente de gas a la columna de FL<sub>CIR</sub> impulsada por el *circulador*.

Los caballos utilizados, de raza indeterminada, fueron clasificados como ASA I-II. Los incluidos en el grupo que recibió isoflurano (n=6, 4 hembras y 2 machos) tuvieron un peso promedio (mín-máx) de 443,3 (300-510) kg y una edad de entre 5 y 12 años. Los animales tratados con sevoflurano (n=6, 3 hembras y 3 machos) tuvieron un peso promedio (mín-máx) de 436,7 (380-505) kg y una edad de entre 4 y 14 años.

Los perros mestizos incluidos en el estudio fueron clasificados como ASA I-II. Los animales tratados con isoflurano (n=6, 2 hembras y 4 machos) tuvieron un peso promedio (rango) de 28 (40 -16) kg y una edad de entre 2 y 5 años. Los animales tratados con sevoflurano (n=6, 3 hembras y 3 machos) tuvieron un peso promedio (rango) de 23,3 (32 -18) kg y una edad de entre 2 y 4 años.

Para el ensayo se emplearon 12 ratas Sprague Dawley de sexo masculino en buen estado de salud. Los animales tratados con isoflurano (n=6) y sevoflurano (n=6) tuvieron un peso promedio de  $0,359 \pm 0,022$  y  $0,305 \pm 0,064$  kg, respectivamente.

Los caballos fueron premedicados con xilacina (1,0 mg/kg; Sedomin, Köning, Argentina, Lote: 60991, Fecha de vencimiento: 12/15) por vía intravenosa y los perros con acepromacina (0,02 mg/kg; Acedan, Holliday, Argentina, Lote: 190, Fecha de vencimiento: 01/16) y morfina (0,3 mg/kg; Morfina Fada, Argentina, Lote: 25279, Fecha de vencimiento: 09/15) por vía intravenosa. Las ratas recibieron xilacina (2,5 mg/kg; Xilacina 20, Richmond, Argentina, Lote: 043, Fecha de vencimiento: 04/15) y ketamina (70 mg/kg; Ketonal, Richmond, Argentina, Lote: 144, Fecha de vencimiento: 01/16) por vía intraperitoneal. La anestesia en equinos fue inducida mediante la administración intravenosa de ketamina (2.2 mg/kg; Ketonal 100, Richmond, Argentina, Lote: 089, Fecha de vencimiento: 08/15), y midazolam (0,1 mg/kg; Midazolam, Richmond, Argentina, Lote: 037, Fecha de vencimiento: 04/16) y los caninos con propofol (4 mg/kg; Propovet, Richmond, Argentina, Lote: 023, Fecha de vencimiento: 11/15). Luego de la intubación de la tráquea y el correcto neumotaponamiento de la vía aérea, los animales fueron conectados al circuito anestésico asignado de acuerdo a su talla corporal. La intubación en ratas se realizó, mediante una traqueostomía a cielo abierto, con un catéter intravenoso 18G (Jelco, Medex Medical Ltd. Haslingden, Gran Bretaña) asegurado mediante una ligadura. Para

conectar el catéter al circuito anestésico se empleó un adaptador de tubo traqueal (25 mm Dead Space Adapter, SurgiVet, US) número 2,5 con puerto de muestreo.

### IV.2.2. Monitorización

Con el fin de controlar la evolución de los parámetros cardiovasculares y respiratorios de los animales durante el procedimiento, se midieron de manera continua, mediante un monitor multiparamétrico (Goldway US Vet 420F, USA), los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD, PAM), oximetría de pulso ( $\text{SpO}_2$ ) y temperatura corporal (TC). Para la determinación de la FC se colocaron parches adhesivos (Medi Trace 200, Kendall, Suiza) en las extremidades de manera que se pudiera obtener un registro de derivada DII. La FR fue calculada a través del registro capnográfico. La medición de la presión arterial se realizó a través del método oscilométrico, mediante la colocación de un brazalete para toma de presión (Disposable Cuf MI870A, Philips, US) de un ancho similar al 40% de la circunferencia del apéndice que se empleó para realizar la medición (antebrazo y cola en caninos y equinos, respectivamente). En las ratas no se registró la presión arterial. Para el registro de la  $\text{SpO}_2$  el transductor fue colocado en la lengua en perros y caballos y en la porción distal de la extremidad posterior derecha en ratas. La temperatura central se registró mediante una sonda colocada en el tercio medio del recto.

Para la determinación de la  $\text{F}_i\text{O}_2$  se empleó un analizador de oxígeno (Oxianga Eku, Alemania) de celda galvánica calibrada (Oxygen sensor KE25, Eku, Alemania), ubicado en la rama inspiratoria del circuito anestésico. La concentración de  $\text{CO}_2$  en el aire inspirado ( $\text{F}_i\text{CO}_2$ ) y espirado ( $\text{ETCO}_2$ ) y las fracciones inspirada ( $\text{F}_i$ ) y espirada ( $\text{F}_A$ ) del agente halogenado en estudio fueron muestreadas desde un puerto ubicado entre el conector del tubo traqueal y la pieza en “y” y analizadas mediante un monitor infrarrojo para gases anestésicos de carga lateral (BCI International, Multigas Monitor 9100–Waukeshaw, WI, USA). Los monitores fueron calibrados según las especificaciones de sus fabricantes, antes de cada experiencia (Agent/End Tidal  $\text{CO}_2$  Calibration Gas, BCI Internacional, Wisconsin, US). Los gases aspirados por el analizador (150 ml/min) fueron devueltos al circuito a través de un conector interpuesto entre el tubo corrugado espiratorio y la válvula homónima.

Los valores observados para los gases respiratorios ( $F_{I}O_2$ ,  $F_{I}CO_2$ ,  $ETCO_2$ ,  $F_I$ ,  $F_A$ ) fueron registrados una vez por minuto durante los primeros 10 minutos y luego a los 15, 20, 25 y 30 minutos de accionado el *circulador* en todas las especies ( $T_1$ ,  $T_2$ , etc.) y también a los 40, 50 y 60 minutos en caballos y perros. Los datos obtenidos fueron procesados para calcular la captación tisular del agente halogenado ( $V_{AN}$ ) entre  $T_{10}$  y  $T_{60}$  y el consumo ( $C_{AN}$ ) en cada periodo del ensayo, mediante los siguientes cálculos:

$V_{AN}$  = volumen vaporizado/tiempo analizado

$C_{AN}$  = (posición del dial del vaporizador x FGF (dl) x tiempo) – (Vapor secuestrado por la cámara del vaporizador x tiempo)

Para convertir los ml de vapor en ml de líquido anestésico se dividirá por 194,7 o 182,7 según se trate de isoflurano o sevoflurano, respectivamente (tabla I.1).

Los datos obtenidos fueron comparados con los valores teóricos calculados por los modelos de Lowe (1974) y Lin y col., (1980).

El resto de los parámetros monitorizados (FC, PAS, PAD, PAM, TC) fueron registrados a los 0, 5, 10, 15 y 30 minutos de encendido el *circulador* en todas las especies y también a los 40 y 60 minutos en caballos y perros.

### IV.2.3. Vaporización del agente halogenado

Durante el procedimiento, los animales fueron mantenidos en un plano compatible con la ventilación espontánea. Luego de conectar el animal al circuito anestésico se realizó una fase de denitrogenación, manteniendo la válvula espiratoria abierta y un FGF (oxígeno 100%) de 5 y 10 l/min para el circuito de pequeños y grandes animales, respectivamente. Al cabo de tres minutos se cerró la válvula espiratoria y se redujo el FGF a uno, similar al consumo metabólico de  $O_2$ , calculado mediante la fórmula  $10 \times kg^{0.75}$  (Brody, 1945). Durante el procedimiento, el FGF se modificó en alícuotas de un 10% por encima o por debajo del actual, toda vez que se detectaba una contracción o expansión del volumen de la bolsa de reserva, respectivamente. Para calcular el consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) se dividió el FGF por el peso

del animal y ese valor fue dividido por el tiempo total del ensayo. Luego de cerrar el circuito anestésico se encendió el *circulador* y se lo graduó para promover un  $FL_{CIR}$  de 1 y 5 l/min para los circuitos de pequeños y grandes animales, respectivamente. De manera concomitante, se posicionó el dial del vaporizador acorde a los cálculos realizados, para dar comienzo a la anestesia. Para disminuir el tiempo requerido para lograr la  $F_A$  preestablecida, el circuito de 42,2 l fue cebado mediante la adición volumétrica de 5 ml del agente halogenado en estudio a través de un puerto ubicado en la vía espiratoria.

Cuando el agente halogenado fue el isoflurano, el dial del vaporizador se mantuvo en la posición 5%, 2% y 1% en caballos, perros y ratas, respectivamente, hasta lograr una  $F_A$  de entre 1 y 1,3 CAM. Una vez lograda la  $F_A$  preestablecida, el dial del vaporizador fue posicionado en 1,5%, 1% y 0,4% en caballos, perros y ratas, respectivamente.

Cuando el agente halogenado fue el sevoflurano el dial del vaporizador se mantuvo en la posición 6%, 3% y 1% en caballos, perros y ratas, respectivamente, hasta lograr una  $F_A$  de entre 1 y 1,3 CAM. Una vez lograda la  $F_A$  preestablecida, el dial del vaporizador fue posicionado en 1,5%, 1% y 0,5% en equinos, caninos y murinos, respectivamente.

Al final del estudio en equinos y caninos, se desconectó el *circulador*, se abrió la válvula espiratoria y se incrementó el FGF a 5 y 15 l/min para el circuito de pequeños y grandes animales, respectivamente, para dar comienzo al periodo de recuperación.

Las ratas fueron eutanasiadas al final del periodo de medición, sin modificar la posición del dial del vaporizador, mediante una inyección intracardiaca de una solución comercial compuesta por pentobarbital sódico y sal sódica de difenilhidantoína (Euthanyle®, Brouwer, Argentina, Lote: 091, Fecha de vencimiento: 03/15).

### IV.3. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software InfoStat para Windows (versión 2014. InfoStat Group, Córdoba, Argentina).

#### **IV.3.1. Análisis de los resultados obtenidos de la conexión de vaporizadores en serie.**

La determinación de las diferencias entre las medias de las concentraciones obtenidas como resultado de la vaporización de isoflurano y sevoflurano de cada vaporizador por separado y las respectivas combinaciones, se realizó mediante un análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA-MR). Cuando el resultado arrojó diferencias significativas se realizó un pos-test (Tukey's Multiple Comparison Test) confrontando los grupos entre sí. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). En todos los casos se utilizó un nivel de significación del 5% ( $p < 0,05$ ).

Las diferencias entre la  $F_V$  registrada y la  $F_V$  calculada a partir de la ecuación desarrollada, se analizaron mediante el test Chi cuadrado de Bondad de Ajuste, con un nivel de significación del 5%.

#### **IV.3.2. Evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el *circulador*.**

La evolución de la concentración del agente halogenado en la  $F_V$  y en la columna de  $FL_{CIR}$  se reporta como media  $\pm$  desviación estándar. No se realizaron test comparativos para el análisis de estos resultados.

#### **IV.3.3. Análisis de los resultados obtenidos de la medición de los gases movilizados dentro del sistema.**

Para analizar la evolución de las fracciones inspiradas y espiradas de los diferentes gases en función del tiempo se empleó el test de Friedman (análisis de varianza para medidas repetidas, no paramétrico), seguido por un test de Dunn's para comparaciones múltiples. En todos los casos se utilizó un nivel de significación del 5% ( $p < 0,05$ ).

## ***V. RESULTADOS***



## V. RESULTADOS

### V.1. Diseño del dispositivo

El dispositivo se diseñó de acuerdo a lo descrito en el apartado III.1.

#### V.1.1. Determinación de la fracción vaporizada del vaporizador que recibe un flujo diluyente cargado con el agente halogenado que se desea vaporizar.

La  $F_V$  se incrementó de manera significativa conforme se sumaron vaporizadores a la serie sin modificar el FGF. Las concentraciones medidas para cada serie se muestran en las tablas V.1. y V.2. Se encontraron diferencias significativas en ambas series (S e I) cuando el FGF fue de 100 ml/min y para la serie I cuando el FGF fue de 200 ml/min.

**Tabla V.1.** Concentraciones determinadas en 4 vaporizadores de sevoflurano conectados en serie. Los resultados se muestran como media  $\pm$  DE.

<i>Serie S (Sevoflurano)</i>				
FGF (mL/min)	S1 (n = 24) (vol%)	S1+S2 (n = 6) (vol%)	S1+S2+S3 (n = 6) (vol%)	S1+S2+S3+S4 (n = 6) (vol%)
100	4.3 $\pm$ 0.40*	7.3 $\pm$ 0.09*	10.8 $\pm$ 0.05*	13.2 $\pm$ 0.08*
200	4.6 $\pm$ 0.38	8.2 $\pm$ 0.08	11.4 $\pm$ 0.10	13.9 $\pm$ 0.29
300	4.7 $\pm$ 0.29	8.3 $\pm$ 0.05	11.6 $\pm$ 0.16	14.1 $\pm$ 0.23
500	4.8 $\pm$ 0.31	8.3 $\pm$ 0.05	11.6 $\pm$ 0.18	14.1 $\pm$ 0.08
1000	4.7 $\pm$ 0.26	8.3 $\pm$ 0.11	11.3 $\pm$ 0.24	14.1 $\pm$ 0.16

\* Diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre diferentes FGF.

**Tabla V.2.** Concentraciones determinadas en 4 vaporizadores de isoflurano conectados en serie. Los resultados se muestran como media  $\pm$  DE.

<i>Serie I (Isoflurano)</i>				
FGF (mL/min)	I1(n=24) (vol%)	I1+I2 (n = 6) (vol%)	I1+I2+I3 (n= 6) (vol%)	I1+I2+I3+I4(n= 6) (vol%)
100	4.2 $\pm$ 1.32*	7.4 $\pm$ 0.20*	10.3 $\pm$ 0.10*	13.1 $\pm$ 0.08*
200	4.2 $\pm$ 0.91*	7.5 $\pm$ 0.20*	10.4 $\pm$ 0.15*	13.0 $\pm$ 0.07*
300	4.8 $\pm$ 0.52	8.3 $\pm$ 0.05	12.4 $\pm$ 0.08	15.5 $\pm$ 0.08
500	4.9 $\pm$ 0.32	8.5 $\pm$ 0.05	12.5 $\pm$ 0.18	16.1 $\pm$ 0.08
1000	4.9 $\pm$ 0.27	8.5 $\pm$ 0.06	12.5 $\pm$ 0.16	16.1 $\pm$ 0.08

\* Diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre diferentes FGF.

Las diferencias entre los valores esperados (calculados como la suma del dial de cada vaporizador) y medidos se muestran en la tabla V.3. La brecha entre la  $F_V$  esperada y  $F_V$  registrada se incrementó de manera significativa conforme aumentó el contenido de vapor de anestésico en la columna de gas transportador ( $V_{ARRASTRE}$ ) que llega a la cámara del vaporizador.

**Tabla V.3.** Diferencias entre valores de  $F_V$  esperada y  $F_V$  registrada

Valores (vol%)	$S_{I+2}$	$S_{I+2+3}$	$S_{I+2+3+4}$	$I_{I+2}$	$I_{I+2+3}$	$I_{I+2+3+4}$
$F_V$ esperada	9.2	13.8*	18.4*	9.2	13.8*	18.4*
$F_V$ registrada	8.1	11.3*	13.9*	8.4	11.6*	14.8*
$F_V$ esperada - $F_V$ registrada	1.1	2.5*	4.5*	0.8	2.2*	3.6*

\* Diferencias significativas entre grupos ( $p < 0,05$ )

Para determinar el volumen de vapor anestésico y el porcentaje de vaporización que aporta un vaporizador (flujo dependiente) que recibe una columna de gas diluyente con un determinado porcentaje del mismo agente anestésico que se encuentra en la cámara de vaporización del o de los vaporizadores, se desarrolló la siguiente ecuación (1):

$$F_{V(FINAL)} = \frac{(FL_{vap\Sigma 1-4}) - (FL_{vapEx\Sigma 2-4}) \times 100}{FGF + (FL_{vap\Sigma 1-4}) - (FL_{vapEx\Sigma 2-4})}$$

Donde:

- $FL_{vap\Sigma 1-4}$ , representa la suma del vapor añadido por cada vaporizador. Ésta se calcula teniendo en cuenta la extracción de vapor que se produce en las cámaras de los vaporizadores ubicados por detrás del primero. La ecuación que calcula la adición de vapor, contempla para los vaporizadores colocados a continuación del primero, la merma de volumen que experimenta la columna de gas transportador.
- $FL_{vapEx\Sigma 2-4}$ , representa la suma del vapor extraído en cada paso. Esta ecuación contempla sólo el vapor que se pierde al ingresar la columna de gas transportador ( $V_{ARRASTRE}$ ) a la cámara del vaporizador.

El cálculo para despejar la fórmula planteada se basa en:

*Definiciones:*

- FGF (ml/min), representa el flujo de gas fresco inicial.
- $V_{1-4}$  (%), representa a la posición del dial del vaporizador y el número a continuación su ubicación en la serie.
- $P_{VA}$ , representa la presión de saturación del líquido anestésico elegido, corregida por la temperatura del líquido.
- $FL_{vap}$  (ml de vapor), representa el flujo de vapor añadido por cada vaporizador y el número a continuación su ubicación en la serie.
- $FL_{vapEx}$  (ml de vapor), representa el flujo de vapor extraído en cada vaporizador y el número a continuación su ubicación en la serie.

$$[1] FL_{vap1} = \frac{FGF \times \%V_1}{100 - \%V_1}$$

$$[2] FL_{vap\ Ex2} = \frac{(FGF + FL_{vap1}) \times V_2 \times V_1}{P_{VA} \times 100}$$

$$[3] FL_{vap2} = \left( \left( \frac{(FGF + FL_{vap1}) \times \%V_2}{P_{VA}} \right) - FL_{vapEx2} \right) \times \frac{P_{VA}}{100}$$

$$[4] FL_{vap\ Ex3} = \frac{(FGF + FL_{vap1} + FL_{vap2}) \times V_3 \times V_2}{P_{VA} \times 100}$$

$$[5] FL_{vap3} = \left( \left( \frac{(FGF + FL_{vap1} + FL_{vap2}) \times \%V_3}{P_{VA}} \right) - FL_{vapEx3} \right) \times \frac{P_{VA}}{100}$$

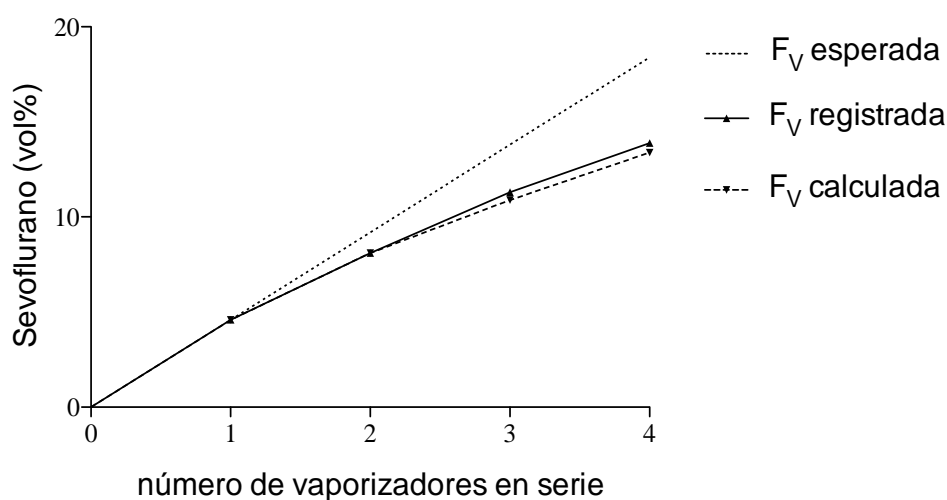
$$[6] FL_{vap\ Ex4} = \frac{(FGF + FL_{vap1} + FL_{vap2} + FL_{vap3}) \times V_4 \times V_3}{P_{VA} \times 100}$$

$$[7] FL_{vap4} = \left( \left( \frac{(FGF + FL_{vap1} + FL_{vap2} + FL_{vap3}) \times \%V_4}{P_{VA}} \right) - FL_{vapEx4} \right) \times \frac{P_{VA}}{100}$$

$$[8] FL_{vap\Sigma_{1-4}} = [1] + [3] + [5] + [7]$$

$$[9] Fl_{vap\ Ex\Sigma_{2-4}} = [2] + [4] + [6].$$

La comparación entre la  $F_V$  registrada y  $F_V$  calculada (ecuación 1) no arrojó diferencias significativas ( $p = 0,884$ ) Los resultados se muestran gráficamente en la figura V.1.



**Figura V.1.** Fracción vaporizada de sevoflurano. Valores esperados, medidos y calculados a partir de la ecuación 1.

### V.1.2. Evolución de la $F_V$ en el circuito accionado por el *circulador*.

La incorporación del *circulador* al circuito de anestesia empleado, permitió mantenerlo cerrado y generar el  $FL_{CIR}$  predeterminado de 1 l/min el cual fue exitosamente desviado al puerto de entrada del vaporizador (flujo dependiente) utilizado.

Las pérdidas por fugas calculadas ascendieron a 50 ml/min.

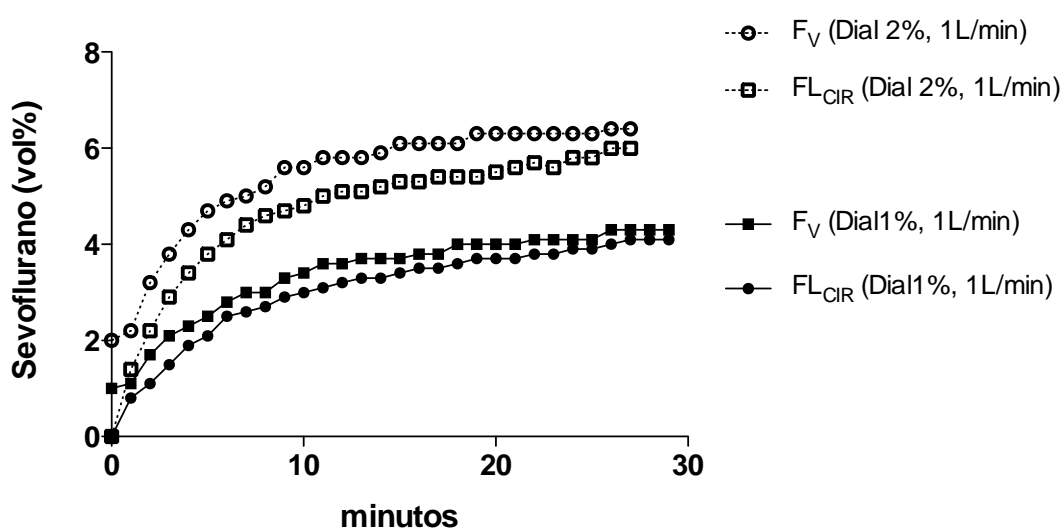
Independientemente de la posición del dial del vaporizador empleada (1% y 2%), tanto la  $F_V$  como el contenido de vapor anestésico en la columna de  $FL_{CIR}$  experimentaron un incremento constante en función del tiempo.

La  $F_V$  enriqueció con vapor anestésico a la columna de  $FL_{CIR}$  desde el primer minuto del ensayo, logrando duplicar la concentración marcada en el dial del vaporizador al tercer minuto de encendido el *circulador*, para ambas posiciones (1% y 2%) empleadas.

Luego de duplicar la  $F_V$  indicada por el dial del vaporizador (1% y 2%), la diferencia de porcentaje de vapor anestésico entre la columna de  $FL_{CIR}$  y la  $F_V$  fue de  $0,3 \pm 0,1$  vol% cuando el dial se posicionó en 1% y de  $0,7 \pm 0,1$  vol% cuando el dial se posicionó en 2%.

El volumen de sevoflurano vaporizado al circuito (vaporizado – extraído, según ecuaciones [1] y [2] de la sección V.1.1), fue 265 ml ( $300 - 35,3$  ml) y 487 ml ( $560 - 72,5$  ml) cuando se posicionó el dial del vaporizador en 1% y 2%, respectivamente.

La evolución del porcentaje de sevoflurano en las columnas de  $FL_{CIR}$  y  $F_V$  se muestran en la figura V.2.



**Figura V.2.** Evolución de la concentración de sevoflurano en la fracción vaporizada ( $F_V$ ) y en la columna de flujo circulante ( $FL_{CIR}$ ), posicionando el dial del vaporizador en 1% y 2 % en un circuito cerrado de anestesia accionado por el *circulador*.

## V.2. Resultados obtenidos de la medición de los gases movilizados dentro del sistema para las distintas especies.

### V.2.1. Utilización del dispositivo en caballos

Los resultados del examen físico, de los análisis hematológicos y de bioquímica sanguínea llevados a cabo previo al estudio no mostraron en ningún caso valores que hicieran suponer una alteración del estado de salud de los animales. Ningún animal experimentó complicaciones durante los procedimientos ni durante el periodo de recuperación.

#### V.2.1.1. Anestesia con isoflurano en caballos

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos y respiratorios registrados se mantuvieron dentro del rango fisiológico para la especie (tabla V.4.).

**Tabla V.4.** Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) y temperatura corporal (TC) en caballos (n=6) anestesiados con 1,3 vol% de isoflurano en circuito cerrado de anestesia. Los resultados se expresan como media (DE).

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
<b>FC (lpm)</b>	29 (5)	32 (5)	31 (4)	31 (5)	30 (6)	31 (6)	32 (5)	30 (7)
<b>PAS (mmHg)</b>	117 (20)	108 (14)	104 (8)	99 (9)	97 (9)	96 (12)	96 (15)	94 (11)
<b>PAD (mmHg)</b>	90 (2)	81 (16)	77 (12)	74 (11)	71 (11)	70 (13)	69 (11)	69 (15)
<b>PAM (mmHg)</b>	76 (19)	65 (16)	63 (12)	59 (10)	56 (10)	54 (12)	54 (13)	54 (13)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	98 (3)	98 (3)	97 (4)	96 (4)	95 (4)	95 (4)	95 (4)	94 (5)
<b>FR (rpm)</b>	7 (2)	9 (2)	8 (3)	8 (3)	7 (3)	8 (4)	8 (4)	8 (3)
<b>TC (°C)</b>	37,9 (0,2)	37,3 (0,2)	36,8 (0,3)	36,3 (0,3)	36,2 (0,3)	36,1 (0,3)	36,0 (0,4)	36,0 (0,2)

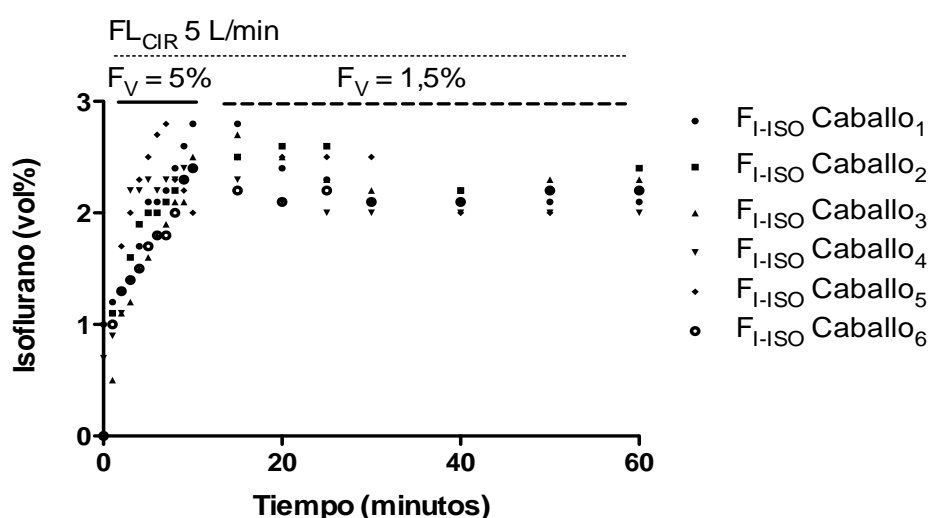
El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener de manera constante, una F<sub>A-ISO</sub> de 1,3 ± 0,2 vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.6). El objetivo se cumplió conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de CO<sub>2</sub> y conservando una F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> adecuada.

El tiempo (media ± DE) requerido para lograr la F<sub>A-ISO</sub> preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 5% a 1,5% fue 10,7 ± 3,6 minutos.

Con la adición volumétrica de 5 ml de isoflurano (973,5 ml de vapor anestésico) en la rama espiratoria del circuito anestésico, un  $FL_{CIR}$  de 5 l/min y el dial del vaporizador en 5%, la  $F_{I-ISO}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_{10}$ , con valores de  $1,0 \pm 0,25$  y  $2,4 \pm 0,26$  vol% en  $T_1$  y  $T_{10}$ , respectivamente. Con el dial del vaporizador en 1,5% y el  $FL_{CIR}$  en 5 l/min la  $F_{I-ISO}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $2,3 \pm 0,2$  vol% desde  $T_{10}$  hasta  $T_{60}$ . No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{I-ISO}$  (tabla V.5.).

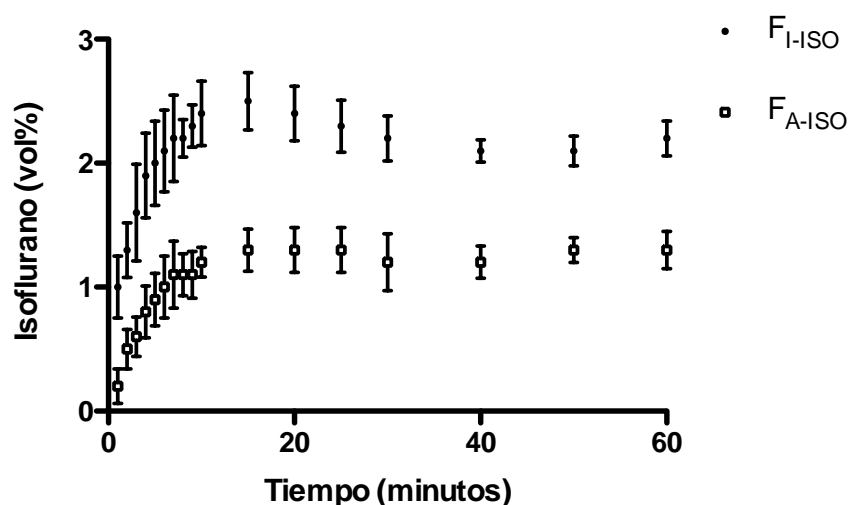
El volumen de vapor de isoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos  $T_0$ - $T_{10}$ ,  $T_{10}$ - $T_{60}$  y  $T_0$ - $T_{60}$ , fue  $3305 \pm 214$  ml ( $17,4 \pm 1,1$  ml<sub>ISO</sub>),  $4154 \pm 357$  ( $21,3 \pm 1,8$  ml<sub>ISO</sub>) y  $7459 \pm 451$  ( $38,3 \pm 2,3$  ml<sub>ISO</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente. El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los periodos  $T_1$ - $T_{10}$  y  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue 81 y 117 ml, respectivamente.

La  $F_{A-ISO}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_{10}$ , con valores de  $0,2 \pm 0,14$  vol% y  $1,2 \pm 0,12$  vol% en  $T_1$  y  $T_{10}$ , respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre  $T_{10}$  y  $T_{60}$  la  $F_{A-ISO}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $1,3 \pm 0,2$  vol%. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{A-ISO}$  (tabla V.6., figura V.3.).



**Figura V.3.** Fracción alveolar de isoflurano en caballos conectados a un circuito cerrado de anestesia.

El gradiente de concentración  $F_A/F_I$  durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $0,6 \pm 0,1$  (media  $\pm$  DE) (figura V.4.).



**Figura V.4.** Fracción inspirada y alveolar (media  $\pm$  DE) de isoflurano en caballos conectados a un circuito cerrado de anestesia.

La captación de vapor de isoflurano calculada por minuto ( $\text{ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ ) para el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $83,2 \pm 7,1 \text{ ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ . Para este mismo periodo el cálculo de captación, de acuerdo al modelo de Lowe  $\{V_{\text{AN}} = 1,3 \cdot \text{CAM} \cdot \lambda_{\text{S/A}} \times 2 \cdot \text{PC}^{3/4} \cdot t^{1/2}\}$ , arrojó un valor promedio (total captado  $T_{10}$ - $T_{60}$  /50) de  $67,5 \pm 9,4 \text{ ml}$  de vapor<sub>ISO</sub>/min y el modelo de captación de Lin  $\{\text{Captación} = F_I \cdot (1 - F_A/F_I) \cdot V_A\}$ , asumiendo una  $V_A$  ideal ( $1,6 \times \text{PC}^{0,75}$ ) de un gradiente  $F_A/F_I$  de 0,7, un valor promedio de  $77,0 \pm 10,6 \text{ ml}_{\text{ISO}}/\text{min}$ . No se detectaron diferencias significativas entre los valores registrados y los calculados con los modelos teóricos contrastados (tabla V.5.).

**Tabla V.5.** Valores de captación de isoflurano en  $\text{ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ , registrados y calculados a partir de los modelos de Lowe y Lin durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$ .

	Valores registrados (anestésico vaporizado/50)	Valores calculados por el modelo de Lowe	Valores calculados por el modelo de Lin
caballo 1	80,3	83,6	85,9
caballo 2	80,3	68,5	82,0
caballo 3	80,3	70,6	84,6
caballo 4	97,8	65,3	78,2
caballo 5	80,3	60,2	57,2
caballo 6	80,3	56,8	74,2
Media (DE)	83,2 (7,1)	67,5 (9,4)	77,0 (10,6)



El FGF (O<sub>2</sub>) promedio empleado ( $1580 \pm 292$  ml/min) fue significativamente mayor al calculado a través de la fórmula de Brody ( $978 \pm 132$  ml/min). El VO<sub>2</sub> se estimó en  $3,6 \pm 0,2$  ml/kg/min. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable VO<sub>2</sub> (tabla V.5.). La F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> experimentó un descenso no significativo durante los primeros minutos del procedimiento. El valor promedio registrado durante el ensayo fue  $68,1 \pm 4,2$  vol% (tabla V.6.). La F<sub>I</sub>CO<sub>2</sub> se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados. El ETCO<sub>2</sub> registró un ascenso sostenido durante el tiempo del estudio, llegando a un valor final significativamente mayor al basal ( $44,3 \pm 3,8$  y  $64,0 \pm 4,6$  mmHg en T<sub>1</sub> y T<sub>60</sub>, respectivamente) (tabla V.6.)

**Tabla V.6.** Valores (media  $\pm$  DE) de F<sub>I</sub>-ISO, F<sub>A</sub>-ISO, ETCO<sub>2</sub>, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, FL<sub>CIR</sub>, FGF y VO<sub>2</sub> a diferentes tiempos, de 6 caballos anestesiados con isoflurano en circuito cerrado.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	0,8 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3
F <sub>A</sub> -ISO (%)	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	89 $\pm$ 5,3	80,5 $\pm$ 3,7	76,2 $\pm$ 2,9	74,4 $\pm$ 4,3	74,7 $\pm$ 4,8	74,3 $\pm$ 6,0
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	44,3 $\pm$ 3,8	45,3 $\pm$ 4,0	46,5 $\pm$ 4,3	47,3 $\pm$ 5,1	47,5 $\pm$ 5,3	48,5 $\pm$ 4,9
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	122,3 $\pm$ 33	122,3 $\pm$ 33	122,3 $\pm$ 33	125 $\pm$ 35,6	125 $\pm$ 35,6	126,7 $\pm$ 41,8
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,3

	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3
F <sub>A</sub> -ISO (%)	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	73,8 $\pm$ 6,3	72,6 $\pm$ 6,9	72 $\pm$ 6,6	71,0 $\pm$ 5,4	67,5 $\pm$ 6,0
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	48,5 $\pm$ 4,2	49,5 $\pm$ 4,5	52,8 $\pm$ 5,6	54,5 $\pm$ 5,6	58,2 $\pm$ 5,0
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	128,3 $\pm$ 39,7	125 $\pm$ 38,3	126,7 $\pm$ 42,7	126,7 $\pm$ 42,7	116,7 $\pm$ 36,7
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,7 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,8	4,6 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,6

	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2
F <sub>A</sub> -ISO (%)	1,5 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	67 $\pm$ 5,1	66,2 $\pm$ 5,2	67,3 $\pm$ 6,9	65,2 $\pm$ 7,8	63,8 $\pm$ 8	62 $\pm$ 9,8
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	60,1 $\pm$ 5,7	62,2 $\pm$ 6,4	63,5 $\pm$ 5,1	63,5 $\pm$ 6,2	60,8 $\pm$ 4,3	64,0 $\pm$ 4,6
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	116,7 $\pm$ 36,7	114 $\pm$ 33,3	115,7 $\pm$ 35,7	119 $\pm$ 38,1	119 $\pm$ 38,1	119 $\pm$ 38,1
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,3 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4

### V.2.1.2. Anestesia con sevoflurano en caballos

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos y respiratorios registrados se mantuvieron dentro del rango de normalidad para la especie (tabla V.7.).

**Tabla V.7.** Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) y temperatura corporal (TC) en caballos (n=6) anestesiados con sevoflurano (2,8 vol%) en circuito cerrado de anestesia. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE.

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
<b>FC (lpm)</b>	39 (3)	38 (4)	36 (3)	36 (4)	38 (6)	39 (6)	38 (7)	38 (5)
<b>PAS (mmHg)</b>	112 (17)	101 (17)	94 (13)	97 (17)	97 (15)	94 (11)	96 (14)	93 (14)
<b>PAD (mmHg)</b>	86 (11)	67 (14)	64 (12)	59 (11)	63 (14)	64 (9)	68 (13)	67 (14)
<b>PAM (mmHg)</b>	76 (13)	74 (10)	74 (11)	72 (12)	73 (11)	74 (12)	75 (8)	72 (7)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	99 (4)	99 (3)	98 (3)	97 (3)	97 (3)	95 (4)	95 (4)	94 (3)
<b>FR (rpm)</b>	8 (2)	8 (2)	8 (3)	8 (2)	8 (2)	8 (3)	8 (3)	7 (3)
<b>TC (°C)</b>	37,7 (0,4)	37,6 (0,3)	37,1 (0,8)	37,0 (0,7)	36,7 (0,7)	36,4 (0,8)	36,0 (1,1)	35,9 (1,2)

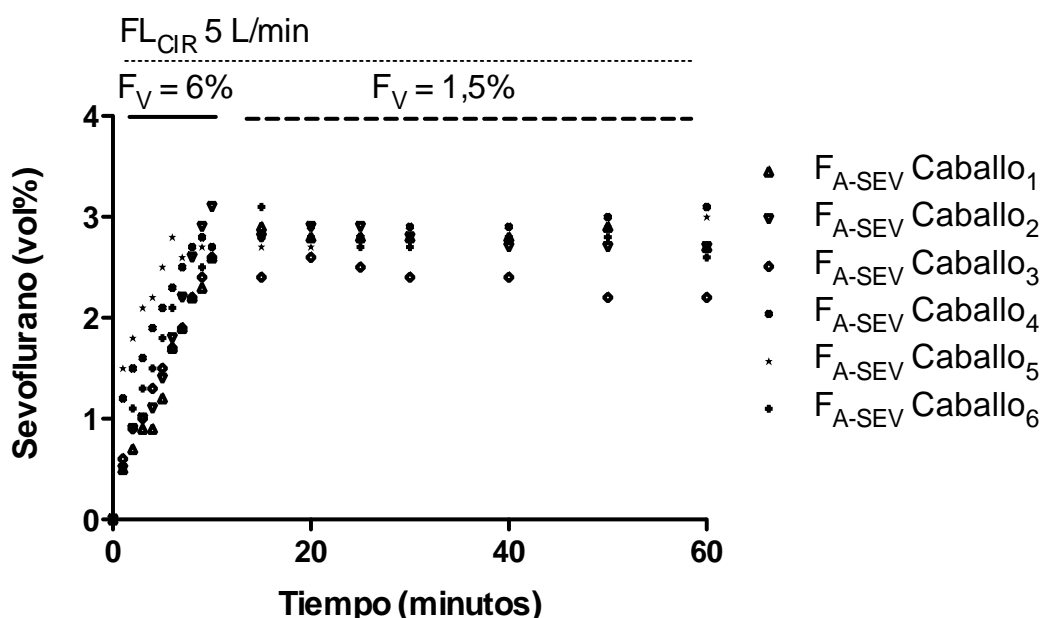
El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener de manera constante una F<sub>A-SEV</sub> de  $2,8 \pm 0,2$  vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.9.). El objetivo fue cumplido conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de CO<sub>2</sub> y conservando una FiO<sub>2</sub> conveniente. El tiempo requerido para lograr la F<sub>A-SEV</sub> preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 5% a 1,5% fue  $10,8 \pm 3,5$  minutos.

Con la adición volumétrica de 5 ml de sevoflurano (913,5 ml de vapor anestésico) en la rama espiratoria del circuito anestésico, un FL<sub>CIR</sub> de 5 l/min y el dial del vaporizador en 6%, la F<sub>I-SEV</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>10</sub>, con valores de  $1,6 \pm 0,37$  y  $3,5 \pm 0,23$  vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>10</sub>, respectivamente.

Con el dial del vaporizador en 1,5% y el FL<sub>CIR</sub> en 5 l/min la F<sub>I-ISO</sub> se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $3,6 \pm 0,4$  vol% desde T<sub>10</sub> hasta T<sub>60</sub>. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable F<sub>I-ISO</sub> (tabla V.9.).

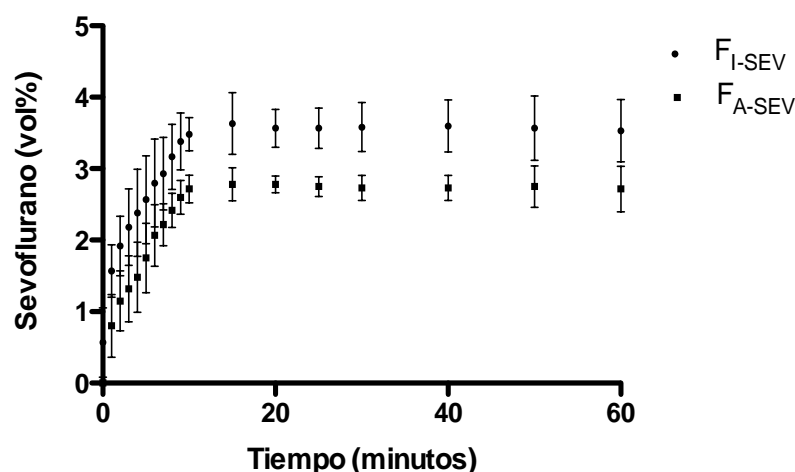
El volumen de vapor de sevoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos  $T_0$ - $T_{10}$ ,  $T_{10}$ - $T_{60}$  y  $T_0$ - $T_{60}$ , fue  $3569$  ml ( $19,5$  ml<sub>SEV</sub>),  $4089 \pm 580$  ( $22,4 \pm 3,2$  ml<sub>SEV</sub>) y  $7658 \pm 581$  ( $41,9 \pm 3,2$  ml<sub>SEV</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente. El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los periodos  $T_1$ - $T_{10}$  y  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $345$  y  $411$  ml, respectivamente.

La  $F_{A-SEV}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_{10}$ , con valores de  $0,8 \pm 0,44$  vol% y  $2,7 \pm 0,19$  vol% en  $T_1$  y  $T_{10}$ , respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre  $T_{10}$  y  $T_{60}$  la  $F_{A-SEV}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $2,8 \pm 0,2$  vol%. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{A-SEV}$  (tabla V.9., figura V.5.).



**Figura V.5.** Fracción alveolar de sevoflurano en caballos conectados a un circuito cerrado de anestesia.

El gradiente de concentración  $F_A/F_I$  durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $0,8 \pm 0,05$  (figura V.6.).



**Figura V.6.** Fracción inspirada y alveolar (media  $\pm$  DE) de sevoflurano en caballos conectados a un circuito cerrado de anestesia.

La captación de vapor de sevoflurano registrada por minuto ( $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ ) para el periodo  $T_{10}\text{-}T_{60}$  fue  $81,8 \pm 11,6 \text{ ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ . Para este mismo periodo el cálculo de captación, de acuerdo al modelo de Lowe  $\{V_{\text{AN}} = 1,3 \cdot \text{CAM} \cdot \lambda_{\text{S/A}} \times 2 \cdot \text{PC}^{3/4} \cdot t^{1/2}\}$ , arrojó un valor promedio (total captado  $T_{10}\text{-}T_{60} / 50$ ) de  $71,7 \pm 5,1 \text{ ml}$  de  $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$  y el modelo de captación de Lin  $\{\text{Captación} = F_I \cdot (1 - F_A/F_I) \cdot V_A\}$ , asumiendo una  $V_A$  ideal ( $1,6 \times \text{PC}^{0,75}$ ) de un gradiente  $F_A/F_I$  de 0,7, un valor de  $76,2 \pm 5,8 \text{ ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ . El volumen de vapor de sevoflurano captado durante el periodo  $T_{10}\text{-}T_{60}$  en los animales de estudiados fue significativamente mayor al calculado mediante el modelo de la raíz cuadrada (Lowe, 1974). No se detectaron diferencias significativas entre los valores registrados y los calculados con el modelo teórico de Lin (tabla V.8.).

**Tabla V.8.** Valores de captación de sevoflurano en  $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ , registrados y calculados a partir de los modelos de Lowe y Lin durante el periodo  $T_{10}\text{-}T_{60}$ .

	Valores calculados (anestésico vaporizado/50)	Valores calculados por el modelo de Lowe	Valores calculados por el modelo de Lin
<b>caballo 1</b>	96,80	75,8	79,9
<b>caballo 2</b>	74,30	68,0	72,9
<b>caballo 3</b>	74,30	76,5	82,0
<b>caballo 4</b>	74,30	69,8	72,2
<b>caballo 5</b>	74,30	64,2	68,2
<b>caballo 6</b>	96,80	75,9	82,0
<b>Media (DE)</b>	81,8 (11,6)*	71,7 (5,1)	76,2 (5,8)

\*Diferencia significativa con el modelo de Lowe ( $p < 0,05$ )

El FGF ( $O_2$ ) promedio empleado ( $1600 \pm 367$  ml/min) fue significativamente mayor al calculado a través de la fórmula de Brody ( $1050 \pm 164$  ml/min). El  $VO_2$  se estimó en  $3,3 \pm 0,4$  ml/kg/min. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $VO_2$  (tabla V.9.). La  $F_{IO_2}$  experimentó un descenso no significativo durante los primeros minutos. El valor promedio registrado durante el ensayo fue  $68,3 \pm 5,8$  vol% (tabla V.9.). La  $F_{ICO_2}$  se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados. El  $ETCO_2$  registró un ascenso sostenido durante el tiempo del estudio, llegando a un valor final significativamente mayor al basal ( $38,8 \pm 5,0$  y  $56,3 \pm 6,3$  mmHg en  $T_1$  y  $T_{60}$ , respectivamente), (tabla V.9).

**Tabla V.9** Valores (media  $\pm$  DE) de  $F_{I-SEV}$ ,  $F_{A-SEV}$ ,  $F_{IO_2}$ ,  $ETCO_2$ ,  $FL_{CIR}$ , FGF y  $VO_2$  a diferentes tiempos, de 6 caballos anestesiados con sevoflurano en circuito cerrado.

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$
$F_{I-SEV}$ (%)	$1,6 \pm 0,37$	$1,9 \pm 0,42$	$2,2 \pm 0,53$	$2,4 \pm 0,61$	$2,6 \pm 0,62$	$2,8 \pm 0,61$
$F_{A-SEV}$ (%)	$0,8 \pm 0,44$	$1,2 \pm 0,42$	$1,3 \pm 0,46$	$1,5 \pm 0,49$	$1,8 \pm 0,48$	$2,1 \pm 0,43$
$F_{IO_2}$ (%)	$74,2 \pm 6,6$	$72,5 \pm 6,7$	$70,3 \pm 7,7$	$69,7 \pm 7,4$	$68,7 \pm 6,3$	$68,2 \pm 6,18$
$ETCO_2$ (mmHg)	$38,8 \pm 5,0$	$39,3 \pm 5,1$	$40,8 \pm 4,7$	$42,2 \pm 5,8$	$43,0 \pm 6,2$	$42,7 \pm 6,15$
$FL_{CIR}$ (l/min)	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$
FGF (ml/min)	$983,3 \pm 98,32$	$1250 \pm 225,83$	$1350 \pm 176,07$	$1350 \pm 176,07$	$1450 \pm 225,83$	$1483,3 \pm 292,69$
$VO_2$ (ml/kg/min)	$2,2 \pm 0,14$	$2,8 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,45$	$2,8 \pm 0,61$

	$T_7$	$T_8$	$T_9$	$T_{10}$	$T_{15}$
$F_{I-SEV}$ (%)	$2,9 \pm 0,51$	$3,2 \pm 0,45$	$3,4 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,23$	$3,6 \pm 0,43$
$F_{A-SEV}$ (%)	$2,2 \pm 0,29$	$2,4 \pm 0,24$	$2,6 \pm 0,24$	$2,7 \pm 0,19$	$2,8 \pm 0,23$
$F_{IO_2}$ (%)	$68,2 \pm 6,34$	$68,0 \pm 5,97$	$68 \pm 5,62$	$67,2 \pm 5,31$	$67,5 \pm 5,39$
$ETCO_2$ (mmHg)	$43,2 \pm 5,71$	$45,8 \pm 7,25$	$46 \pm 7,38$	$46,8 \pm 6,82$	$46,3 \pm 5,92$
$FL_{CIR}$ (l/min)	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$
FGF (ml/min)	$1533,3 \pm 320,42$	$1533,3 \pm 320,42$	$1533,3 \pm 320,42$	$1533,3 \pm 320,42$	$1633,3 \pm 216,02$
$VO_2$ (ml/kg/min)	$2,9 \pm 0,51$	$3,2 \pm 0,45$	$3,4 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,23$	$3,6 \pm 0,43$

	$T_{20}$	$T_{25}$	$T_{30}$	$T_{40}$	$T_{50}$	$T_{60}$
$F_{I-SEV}$ (%)	$3,6 \pm 0,27$	$3,6 \pm 0,28$	$3,6 \pm 0,34$	$3,6 \pm 0,36$	$3,6 \pm 0,45$	$3,5 \pm 0,44$
$F_{A-SEV}$ (%)	$2,8 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,14$	$2,7 \pm 0,18$	$2,7 \pm 0,18$	$2,8 \pm 0,29$	$2,7 \pm 0,32$
$F_{IO_2}$ (%)	$66,2 \pm 4,07$	$67,0 \pm 4,15$	$65,0 \pm 5,06$	$66,3 \pm 5,24$	$66,7 \pm 5,39$	$67,7 \pm 5,16$
$ETCO_2$ (mmHg)	$48,2 \pm 6,62$	$48,3 \pm 6,15$	$51,5 \pm 6,09$	$52,3 \pm 5,57$	$54,2 \pm 6,34$	$56,3 \pm 6,28$
$FL_{CIR}$ (l/min)	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$	$5,0 \pm 0,0$
FGF (ml/min)	$1683,3 \pm 147,2$	$1683,3 \pm 147,2$	$1683,3 \pm 147,2$	$1683,3 \pm 147,2$	$1666,7 \pm 206,56$	$1483,3 \pm 183,48$
$VO_2$ (ml/kg/min)	$3,6 \pm 0,27$	$3,6 \pm 0,28$	$3,6 \pm 0,34$	$3,6 \pm 0,36$	$3,6 \pm 0,45$	$3,5 \pm 0,44$

### V.2.2. Utilización del dispositivo en perros

Los resultados del examen físico, de los análisis hematológicos y de bioquímica sanguínea llevados a cabo previo al estudio no mostraron en ningún caso valores que hicieran suponer una alteración del estado de salud de los animales. Ningún animal experimentó complicaciones durante el procedimiento, en el periodo de recuperación.

#### V.2.2.1. Anestesia con isoflurano en perros

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos registrados se mantuvieron dentro del rango de normalidad para la especie (tabla V.10).

**Tabla V.10.** Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) y temperatura corporal (TC) en seis perros anestesiados con 1,7 vol% de isoflurano en circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
<b>FC (lpm)</b>	116 (24)	124 (24)	132 (25)	138 (33)	139 (26)	149 (17)	140 (16)	138 (18)
<b>PAS (mmHg)</b>	106 (14)	116 (20)	119 (25)	125 (17)	137 (16)	143 (16)	142 (8)	142 (12)
<b>PAD (mmHg)</b>	63 (13)	68 (19)	71 (22)	75 (21)	86 (6)	87 (12)	86 (10)	84 (11)
<b>PAM (mmHg)</b>	75 (13)	82 (3)	86 (25)	90 (24)	100 (17)	102 (13)	102 (10)	99 (12)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	99 (2)	99 (2)	99 (2)	99 (2)	99 (2)	99 (2)	99 (2)	99 (2)
<b>FR (rpm)</b>	10 (4)	9 (7)	8 (3)	8 (2)	7 (3)	7 (3)	8 (4)	8 (3)
<b>TC (°C)</b>	37,4 (0,4)	37,3 (0,3)	37,3 (0,3)	37,3 (0,3)	37,2 (0,3)	37,1 (0,3)	37,0 (0,4)	37,0 (0,2)

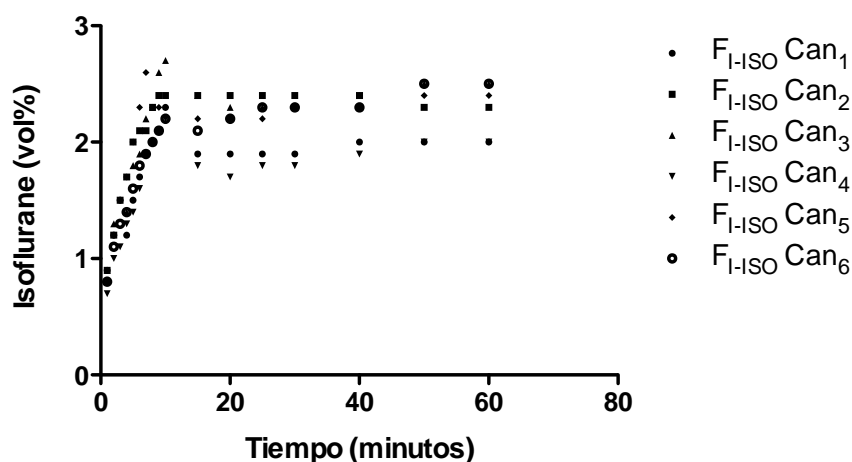
El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener, de manera constante, una F<sub>A-ISO</sub> de 1,6 ± 0,1 vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.12.). El objetivo se cumplió conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de CO<sub>2</sub> y conservando una F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> adecuada.

Con un FL<sub>CIR</sub> de 1 l/min y el dial del vaporizador en 2%, la F<sub>I-ISO</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>10</sub>, con valores de 0,8 ± 0,08 y 2,4 ± 0,19 vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>10</sub>, respectivamente. Con el dial del vaporizador en 1% y el FL<sub>CIR</sub> en 1 l/min la

$F_{I-ISO}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $2,2 \pm 0,2$  vol% desde  $T_{10}$  hasta  $T_{60}$ . No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{I-ISO}$  (tabla V.12.).

El volumen de vapor de isoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos  $T_0$ - $T_{10}$ ,  $T_{10}$ - $T_{50}$  y  $T_0$ - $T_{60}$ , fue  $187,8 \pm 12,2$  ( $1,0 \pm 0,1$  ml<sub>ISO</sub>),  $482,2$  ( $2,5$  ml<sub>ISO</sub>) y  $670 \pm 12,2$  ( $3,4 \pm 0,1$  ml<sub>ISO</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente. El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los periodos  $T_1$ - $T_{10}$  y  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue 7,2 y 17,8 ml, respectivamente.

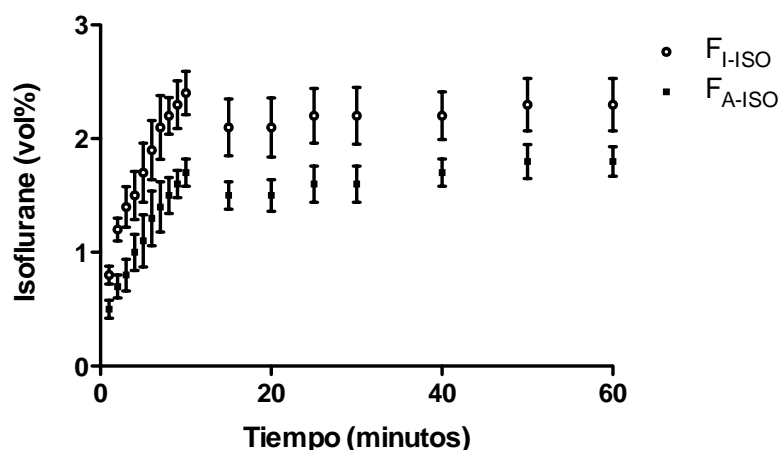
La  $F_{A-ISO}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_{10}$ , con valores de  $0,5 \pm 0,08$  vol% y  $1,7 \pm 0,12$  vol% en  $T_1$  y  $T_{10}$ , respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre  $T_{10}$  y  $T_{60}$  la  $F_{A-ISO}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $1,6 \pm 0,1$  vol%. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{A-ISO}$  (tabla V.12., figura V.7.).



**Figura V.7.** Fracción alveolar de isoflurano en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

El tiempo requerido para lograr la  $F_{A-ISO}$  preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 2% a 1% fue  $9,5 \pm 1,2$  minutos.

El gradiente de concentración  $F_A/F_I$  durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $0,7 \pm 0,05$  (figura V.8).



**Figura V.8.** Fracción inspirada y alveolar (media  $\pm$  DE) de isoflurano en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

La captación de vapor de isoflurano registrada por minuto ( $\text{ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ ) para el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $9,6 \text{ ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ . Para este mismo periodo el cálculo de captación, de acuerdo al modelo de Lowe  $\{V_{\text{AN}} = 1,3 \cdot \text{CAM} \cdot \lambda_{\text{S/A}} \times 2 \cdot \text{PC}^{3/4} \cdot t^{1/2}\}$ , arrojó un valor promedio (total captado  $T_{10}$ - $T_{60}$  /50) de  $7,7 \pm 2,1 \text{ ml}$  de  $\text{vapor}_{\text{ISO}}/\text{min}$  y el modelo de captación de Lin  $\{\text{Captación} = F_I \cdot (1 - F_A/F_I) \cdot V_A\}$ , asumiendo una  $V_A$  ideal ( $1,6 \times \text{PC}^{0,75}$ ) de un gradiente  $F_A/F_I$  de 0,7, un valor promedio de  $10,0 \pm 1,9 \text{ ml}_{\text{ISO}}/\text{min}$ . El volumen de vapor de sevoflurano captado durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  en los animales de estudiados fue significativamente mayor al calculado mediante el modelo de la raíz cuadrada (Lowe, 1974). No se detectaron diferencias significativas entre los valores registrados y los calculados con el modelo teórico de Lin (tabla V.11.).

**Tabla V.11.** Valores de captación de isoflurano en  $\text{ml}_{\text{VAP-ISO}}/\text{min}$ , registrados y calculados a partir de los modelos de Lowe y Lin durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$ .

	Valores registrados (anestésico vaporizado/50)	Valores calculados por el modelo de Lowe	Valores calculados por el modelo de Lin
perro 1	9,6	9,2	10,2
perro 2	9,6	9,4	14,1
perro 3	9,6	5,8	9,2
perro 4	9,6	10,2	10,2
perro 5	9,6	6,5	9,0
perro 6	9,6	5,1	9,2
Media (DE)	9,6 (0)	7,7 (2,1)	10,0 (1,9)



El FGF (O<sub>2</sub>) promedio empleado ( $121,8 \pm 37,2$  ml/min) fue similar al calculado a través de la fórmula de Brody ( $126,7 \pm 32,7$  ml/min). El VO<sub>2</sub> se estimó en  $4,5 \pm 0,5$  ml/kg/min. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable VO<sub>2</sub> (tabla V.12.). La F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> experimento un descenso significativo en T<sub>10</sub> con respecto a T<sub>1</sub>. El valor promedio registrado durante el ensayo fue  $71,6 \pm 5,9$  vol% (tabla V.12.). La F<sub>I</sub>CO<sub>2</sub> se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados. El ETCO<sub>2</sub> registró un ascenso sostenido durante el tiempo del estudio, llegando a un valor significativamente mayor al basal en T<sub>30</sub> ( $37,5 \pm 5,2$  y  $42,5 \pm 2,1$  mmHg en T<sub>1</sub> y T<sub>30</sub>, respectivamente), (tabla V.12.).

**Tabla V.12.** Valores (media  $\pm$  DE) de F<sub>I</sub>-ISO, F<sub>A</sub>-ISO, ETCO<sub>2</sub>, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, FL<sub>CIR</sub>, FGF y VO<sub>2</sub> a diferentes tiempos, de 6 perros anestesiados con isoflurano en circuito cerrado.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	0,8 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3
F <sub>A</sub> -ISO (%)	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	89 $\pm$ 5,3	80,5 $\pm$ 3,7	76,2 $\pm$ 2,9	74,4 $\pm$ 4,3	74,7 $\pm$ 4,8	74,3 $\pm$ 6,0
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	37 $\pm$ 5,2	36,8 $\pm$ 4,2	36,8 $\pm$ 3,8	36,7 $\pm$ 4,0	36,5 $\pm$ 3,7	36,8 $\pm$ 3,4
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	122,3 $\pm$ 33	122,3 $\pm$ 33	122,3 $\pm$ 33	125 $\pm$ 35,6	125 $\pm$ 35,6	126,7 $\pm$ 41,8
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,3

	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3
F <sub>A</sub> -ISO (%)	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	73,8 $\pm$ 6,3	72,6 $\pm$ 6,9	72 $\pm$ 6,6	71 $\pm$ 5,4	67,5 $\pm$ 6,0
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	37,7 $\pm$ 3,3	37,7 $\pm$ 2,8	38,2 $\pm$ 3,0	38,3 $\pm$ 2,4	40,8 $\pm$ 2,0
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	128,3 $\pm$ 39,7	125 $\pm$ 38,3	126,7 $\pm$ 42,7	126,7 $\pm$ 42,7	116,7 $\pm$ 36,7
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,7 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,8	4,6 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,6

	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
F <sub>I</sub> -ISO (%)	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2
F <sub>A</sub> -ISO (%)	1,5 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	67 $\pm$ 5,1	66,2 $\pm$ 5,2	67,3 $\pm$ 6,9	65,2 $\pm$ 7,8	63,8 $\pm$ 8,0	62 $\pm$ 9,8
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	41,5 $\pm$ 1,5	42 $\pm$ 2,4	42,5 $\pm$ 2,1	43,7 $\pm$ 2,7	43,5 $\pm$ 4,3	44 $\pm$ 4,6
FL <sub>CIR</sub> (l/min)	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
FGF (ml/min)	116,7 $\pm$ 36,7	114 $\pm$ 33,3	115,7 $\pm$ 35,7	119 $\pm$ 38,1	119 $\pm$ 38,1	119 $\pm$ 38,1
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4,3 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4

### V.2.2.2. Anestesia con sevoflurano en perros

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos registrados se mantuvieron dentro del rango de normalidad para la especie (tabla V.13).

**Tabla V.13.** Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial ( $\text{SpO}_2$ ) y temperatura corporal (TC) en seis perros anestesiados con 3,0 vol% de sevoflurano en circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
<b>FC (lpm)</b>	150 (25)	148 (14)	132 (12)	137 (20)	134 (18)	120 (27)	123 (22)	123 (22)
<b>PAS (mmHg)</b>	134 (8)	141 (6)	126 (12)	120 (9)	123 (9)	124 (8)	124 (8)	124 (8)
<b>PAD (mmHg)</b>	71 (4)	72 (3)	63 (9)	64 (3)	64 (4)	67 (6)	66 (8)	66 (8)
<b>PAM (mmHg)</b>	94 (9)	96 (2)	86 (3)	85 (3)	88 (3)	89 (3)	88 (10)	88 (10)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	98 (2)	98 (1)	97 (2)	97 (2)	99 (1)	99 (1)	99 (2)	99 (2)
<b>FR (rpm)</b>	10 (1)	10 (2)	11 (2)	11 (2)	11 (2)	11 (2)	11 (2)	11 (2)
<b>TC (°C)</b>	37,8 (0,3)	37,6 (0,3)	37,5 (0,4)	37,3 (0,3)	37,3 (0,3)	37,1 (0,3)	37,0 (0,4)	37,0 (0,3)

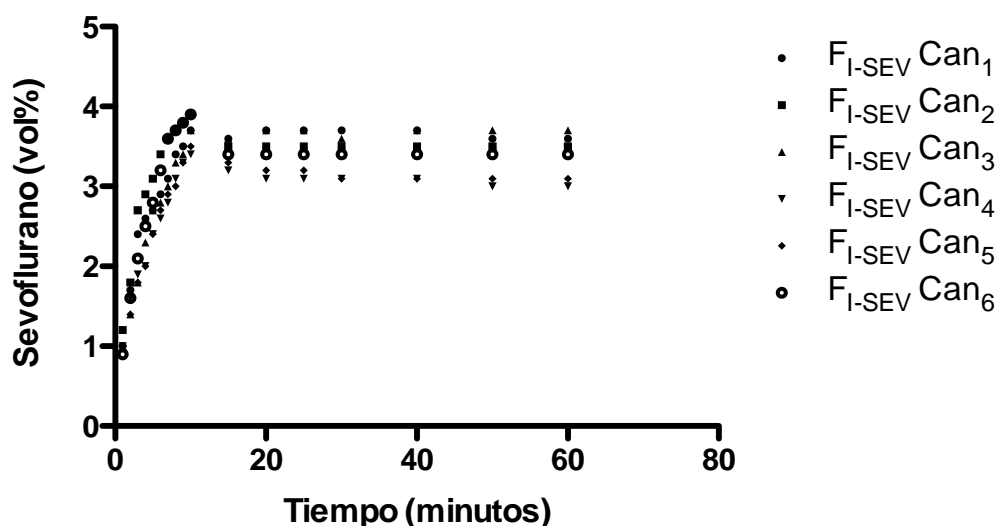
El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener de manera constante una  $F_{A\text{-SEV}}$  de  $3,0 \pm 0,2$  vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.15.). El objetivo fue cumplido conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de  $\text{CO}_2$  y conservando una  $F_{\text{I}\text{O}_2}$  conveniente.

Con un  $\text{FL}_{\text{CIR}}$  de 1 l/min y el dial del vaporizador en 3%, la  $F_{\text{I-SEV}}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_{10}$ , con valores de  $1,0 \pm 0,1$  y  $3,6 \pm 0,27$  vol% en  $T_1$  y  $T_{10}$ , respectivamente. Con el dial del vaporizador en 1% y el  $\text{FL}_{\text{CIR}}$  en 1 l/min la  $F_{\text{I-ISO}}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $3,4 \pm 0,2$  vol% desde  $T_{10}$  hasta  $T_{60}$ . No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{\text{I-ISO}}$  (tabla V.15.).

El volumen de vapor de sevoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos  $T_0$ - $T_{10}$ ,  $T_{10}$ - $T_{60}$  y  $T_0$ - $T_{60}$ , fue 266,6 ml (1,5  $\text{ml}_{\text{SEV}}$ ), 445,6 (2,4  $\text{ml}_{\text{SEV}}$ ) y

712,2 (3,9 ml<sub>SEV</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente. El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los periodos T<sub>1</sub>-T<sub>10</sub> y T<sub>10</sub>-T<sub>60</sub> fue 33,4 y 54,5 ml, respectivamente.

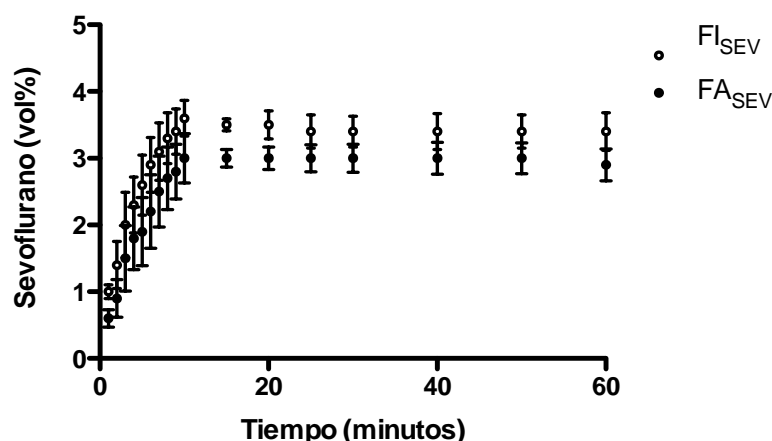
La F<sub>A-SEV</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>10</sub>, con valores de  $0,6 \pm 0,13$  vol% y  $3,0 \pm 0,37$  vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>10</sub>, respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre T<sub>10</sub> y T<sub>60</sub> la F<sub>A-SEV</sub> se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $3,0 \pm 0,2$  vol%. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable F<sub>A-SEV</sub> (tabla V.15., figura V.9.).



**Figura V.9.** Fracción alveolar de sevoflurano en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

El tiempo requerido para lograr la F<sub>A-SEV</sub> preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 5% a 1,5% fue  $10,0 \pm 0,0$  minutos.

El gradiente de concentración F<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> durante el periodo T<sub>10</sub>-T<sub>60</sub> fue  $0,9 \pm 0,03$  (figura V.10.).



**Figura V.10.** Fracción inspirada y alveolar (media  $\pm$  DE) de sevoflurano en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

La captación de vapor de sevoflurano registrada por minuto ( $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ ) para el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  fue  $8,9 \text{ ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ . Para este mismo periodo el cálculo de captación, de acuerdo al modelo de Lowe  $\{V_{\text{AN}} = 1,3 \cdot \text{CAM} \cdot \lambda_{\text{S/A}} \times 2 \cdot \text{PC}^{3/4} \cdot t^{1/2}\}$ , arrojó un valor promedio (total captado  $T_{10}$ - $T_{60}$  /50) de  $7,17 \pm 1,08 \text{ ml}$  de  $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$  y el modelo de captación de Lin  $\{\text{Captación} = F_I \cdot (1 - F_A/F_I) \cdot V_A\}$ , asumiendo una  $V_A$  ideal ( $1,6 \times \text{PC}^{0,75}$ ) de un gradiente  $F_A/F_I$  de 0,85, un valor de  $7,52 \pm 1,14 \text{ ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ . El volumen de vapor de sevoflurano captado durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  en los animales de estudiados fue significativamente mayor al calculado mediante el modelo de la raíz cuadrada (Lowe, 1974). No se detectaron diferencias significativas entre los valores registrados y los calculados con el modelo teórico de Lin (tabla V.14.).

**Tabla V.14.** Valores de captación de sevoflurano en  $\text{ml}_{\text{VAP-SEV}}/\text{min}$ , registrados y calculados a partir de los modelos de Lowe y Lin durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$ .

	Valores calculados (anestésico vaporizado/50)	Valores calculados por el modelo de Lowe	Valores calculados por el modelo de Lin
perro 1	8,9	6,5	7,6
perro 2	8,9	7,0	6,5
perro 3	8,9	6,0	7,2
perro 4	8,9	8,6	6,8
perro 5	8,9	8,4	9,7
perro 6	8,9	6,5	7,3
Media (DE)	8,9 (0)*	7,17 (1,08) *	7,52 (1,14)

\*Diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre grupos.

El FGF (O<sub>2</sub>) promedio empleado ( $109,1 \pm 14,5$  ml/min) fue similar al calculado a través de la fórmula de Brody ( $107,3 \pm 18,6$  ml/min). El VO<sub>2</sub> se estimó en  $5,0 \pm 0,7$  ml/kg/min. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable VO<sub>2</sub> (tabla V.15.). La FiO<sub>2</sub> experimento un descenso sostenido en función del tiempo con diferencias significativas desde T<sub>25</sub>. El valor promedio registrado durante el ensayo fue  $69,2 \pm 7,8$  vol% (tabla V.15.). La FiCO<sub>2</sub> se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados. El ETCO<sub>2</sub> se mantuvo sin diferencias significativas durante el tiempo del estudio, con valores de  $36,8 \pm 2,8$  y  $42,2 \pm 4,0$  mmHg en T<sub>1</sub> y T<sub>60</sub>, respectivamente (tabla V.15.)

**Tabla V.15.** Valores (media  $\pm$  DE) de F<sub>I-SEV</sub>, F<sub>A-SEV</sub>, ETCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, FL<sub>CIR</sub>, FGF y VO<sub>2</sub> a diferentes tiempos, de 6 perros anestesiados con sevoflurano en circuito cerrado.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
<b>F<sub>I-SEV</sub> (%)</b>	1,0 $\pm$ 0,10	1,4 $\pm$ 0,35	2,0 $\pm$ 0,49	2,3 $\pm$ 0,42	2,6 $\pm$ 0,45	2,9 $\pm$ 0,41
<b>F<sub>A-SEV</sub> (%)</b>	0,6 $\pm$ 0,13	0,9 $\pm$ 0,28	1,5 $\pm$ 0,49	1,8 $\pm$ 0,47	1,9 $\pm$ 0,51	2,2 $\pm$ 0,55
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	80,7 $\pm$ 12,13	78 $\pm$ 7,68	73,3 $\pm$ 8,71	74 $\pm$ 8,00	69,8 $\pm$ 9,54	72,2 $\pm$ 9,93
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	36,8 $\pm$ 2,64	36,5 $\pm$ 1,87	36,7 $\pm$ 1,51	37,5 $\pm$ 1,38	37,5 $\pm$ 2,07	37,5 $\pm$ 2,51
<b>FL<sub>CIR</sub> (l/min)</b>	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
<b>FGF (ml/min)</b>	110 $\pm$ 20	110 $\pm$ 20	110 $\pm$ 20	111,7 $\pm$ 17,2	115 $\pm$ 13,7	115 $\pm$ 12,2
<b>VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>	5,1 $\pm$ 0,88	5,1 $\pm$ 0,88	5,1 $\pm$ 0,88	5,2 $\pm$ 0,74	5,3 $\pm$ 0,62	5,3 $\pm$ 0,64

	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>
<b>F<sub>I-SEV</sub> (%)</b>	3,1 $\pm$ 0,43	3,3 $\pm$ 0,38	3,4 $\pm$ 0,34	3,6 $\pm$ 0,27	3,5 $\pm$ 0,09
<b>F<sub>A-SEV</sub> (%)</b>	2,5 $\pm$ 0,53	2,7 $\pm$ 0,47	2,8 $\pm$ 0,41	3,0 $\pm$ 0,37	3,0 $\pm$ 0,13
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	72,2 $\pm$ 9,26	69 $\pm$ 6,87	67,8 $\pm$ 6,21	67,3 $\pm$ 6,41	67,5 $\pm$ 7,48
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38,3 $\pm$ 3,61	38,3 $\pm$ 3,61	39,3 $\pm$ 3,88	39,5 $\pm$ 4,46	40,3 $\pm$ 5,28
<b>FL<sub>CIR</sub> (l/min)</b>	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0
<b>FGF (ml/min)</b>	113,3 $\pm$ 12,1	111,7 $\pm$ 11,7	111,7 $\pm$ 11,7	111,7 $\pm$ 11,7	105 $\pm$ 12,2
<b>VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>	5,2 $\pm$ 0,65	5,2 $\pm$ 0,56	5,2 $\pm$ 0,56	5,2 $\pm$ 0,56	4,9 $\pm$ 0,63

	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>60</sub>
<b>F<sub>I-SEV</sub> (%)</b>	3,5 $\pm$ 0,21	3,4 $\pm$ 0,25	3,4 $\pm$ 0,23	3,4 $\pm$ 0,27	3,4 $\pm$ 0,25	3,4 $\pm$ 0,28
<b>F<sub>A-SEV</sub> (%)</b>	3,0 $\pm$ 0,17	3,0 $\pm$ 0,20	3,0 $\pm$ 0,21	3,0 $\pm$ 0,24	3,0 $\pm$ 0,23	2,9 $\pm$ 0,24
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	66,5 $\pm$ 8,53	65,3 $\pm$ 7,28	65 $\pm$ 7,38	62,7 $\pm$ 6,31	62,7 $\pm$ 5,32	62,3 $\pm$ 4,76
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38,8 $\pm$ 4,88	39,0 $\pm$ 4,65	41,8 $\pm$ 3,82	39,7 $\pm$ 3,20	41,3 $\pm$ 3,50	42,2 $\pm$ 4,02
<b>FL<sub>CIR</sub> (l/min)</b>	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,00	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,00	1,0 $\pm$ 0,00	1,0 $\pm$ 0,00
<b>FGF (ml/min)</b>	105 $\pm$ 12,2	105 $\pm$ 12,2	105 $\pm$ 10,5	103,3 $\pm$ 15,1	105 $\pm$ 17,6	106,7 $\pm$ 16,3
<b>VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>	4,9 $\pm$ 0,63	4,9 $\pm$ 0,63	4,8 $\pm$ 0,47	4,8 $\pm$ 0,76	4,9 $\pm$ 0,85	4,9 $\pm$ 0,79

### V.2.3. Utilización del dispositivo en ratas

Los resultados del examen físico y de los análisis microbiológicos y parasitológicos realizados por el bioterio de origen previo al estudio no mostraron en ningún caso valores que hicieran suponer una alteración del estado de salud de los animales. Ningún animal experimentó complicaciones durante el procedimiento.

#### V.2.3.1. Anestesia con isoflurano en ratas

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos registrados se mantuvieron dentro del rango de normalidad para la especie (tabla V.16.)

**Tabla V.16.** Frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) y temperatura corporal (TC) en seis ratas anestesiados con 1,4 vol% de isoflurano en circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>
<b>FC (lpm)</b>	286 (16,2)	266 (20,2)	271 (11,1)	260 (14,7)	267 (18,4)	257 (15,1)	259 (23,7)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	98 (0,5)	99 (0,5)	99 (0,7)	99 (0,7)	99 (0,8)	98 (1)	98 (0,8)
<b>FR (rpm)</b>	58 (33,5)	42 (8,2)	44 (7,9)	49 (9,2)	50 (7,9)	52 (8,2)	52 (7,6)
<b>TC (°C)</b>	36,8 (0,2)	36,7 (0,2)	36,5 (0,1)	36,6 (0,4)	36,5 (0,3)	36,5 (0,3)	36,4 (0,4)

El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener, de manera constante, una F<sub>A-ISO</sub> de  $1,4 \pm 0,1$  vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.18.). El objetivo se cumplió conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de CO<sub>2</sub> y conservando una F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> adecuada.

Con un FL<sub>CIR</sub> de 1 l/min y el dial del vaporizador en 1%, la F<sub>I-ISO</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>4</sub>, con valores de  $1,0 \pm 0,04$  y  $1,4 \pm 0,08$  vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>4</sub>, respectivamente. Con el dial del vaporizador en 0,4% y el FL<sub>CIR</sub> en 1 L/min la F<sub>I-ISO</sub> se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $1,45 \pm 0,08$  vol% desde T<sub>4</sub> hasta T<sub>30</sub>. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable F<sub>I-ISO</sub> (tabla V.17.).

**Tabla V.17.** Fracción inspirada de isoflurano (media  $\pm$  DE) en ratas conectadas a un circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>
<b>Rat<sub>1</sub></b>	1,0	1,0	1,2	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5
<b>Rat<sub>2</sub></b>	0,9	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5
<b>Rat<sub>3</sub></b>	1,0	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5
<b>Rat<sub>4</sub></b>	1,0	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,4	1,4	1,5	1,4	1,5	1,4	1,5
<b>Rat<sub>5</sub></b>	1,0	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4
<b>Rat<sub>6</sub></b>	1,0	1,1	1,3	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,8	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
<b>Media</b>	1,0	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5
<b>DE</b>	0,04	0,17	0,10	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,16	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04

El volumen de vapor de isoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos T<sub>0</sub>-T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>-T<sub>30</sub> y T<sub>0</sub>-T<sub>30</sub>, fue 40 (0,21 ml<sub>ISO</sub>), 104 (0,53 ml<sub>ISO</sub>) y 144 (0,74 ml<sub>ISO</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente. El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los 60 minutos del ensayo se estimó en 3,7 ml.

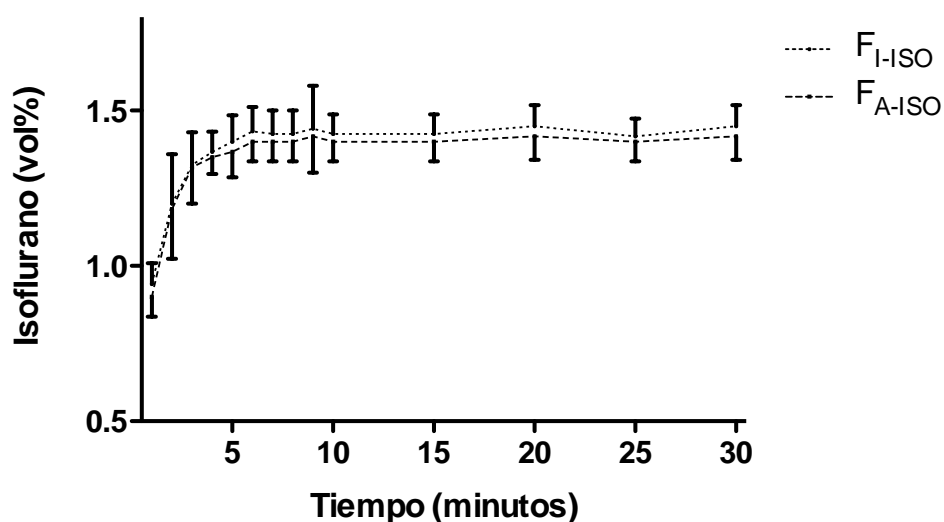
La F<sub>A-ISO</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>4</sub>, con valores de  $0,9 \pm 0,06$  vol% y  $1,4 \pm 0,05$  vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>4</sub>, respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre T<sub>4</sub> y T<sub>30</sub> la F<sub>A-ISO</sub> se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $1,4 \pm 0,07$  vol%. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable F<sub>A-ISO</sub> (tabla V.18.).

**Tabla V.18.** Fracción alveolar de isoflurano (media  $\pm$  DE) en ratas conectadas a un circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>
<b>Rat<sub>1</sub></b>	0,9	0,9	1,1	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5
<b>Rat<sub>2</sub></b>	0,9	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
<b>Rat<sub>3</sub></b>	0,9	1,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
<b>Rat<sub>4</sub></b>	1,0	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,4	1,3	1,5	1,4	1,5	1,4	1,5
<b>Rat<sub>5</sub></b>	0,9	1,2	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4
<b>Rat<sub>6</sub></b>	0,8	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3
<b>Media</b>	0,9	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
<b>DE</b>	0,06	0,16	0,12	0,05	0,08	0,06	0,06	0,06	0,12	0,06	0,06	0,08	0,06	0,08

El tiempo requerido para lograr la F<sub>A-ISO</sub> preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 1% a 0,4% fue 4 minutos.

El gradiente de concentración F<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> calculado fue  $0,96 \pm 0,04$  (figura V.11.)



**Figura V.11.** Fracción inspirada y alveolar (media  $\pm$  DE) de isoflurano en ratas conectadas a un circuito cerrado de anestesia de 6,2 litros.

Para realizar el cálculo de consumo de isoflurano se sumó al volumen total del circuito la pérdida por fugas detectada, estimada en 50 ml/min (1,5 l en 30 minutos).

De acuerdo con el modelo de captación de Lowe ( $PD + V_{AN/T1-T30}$ ), el volumen de isoflurano necesario para impregnar un circuito anestésico de 7,7 litros (6,2 l + 1,5 l) y mantener una  $F_{A-ISO}$  de 1,4 vol% por 30 minutos en un animal de 380 gramos, sería 126,4 ml de vapor de isoflurano (0,65 ml<sub>ISO</sub>). Representado por una PD y una  $V_{AN/T1-T30}$  de 110 y 16,4 ml de vapor-SEV, respectivamente.

El FGF ( $O_2$ ) se fijó en 50 ml/min en coincidencia con las pérdidas registradas durante el chequeo del circuito. La  $F_I O_2$  se mantuvo constante durante el ensayo en un valor promedio de 97 vol%. La  $F_I CO_2$  se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados.

Las fluctuaciones observadas en el capnograma permitieron determinar la FR, y la ausencia de reinhalación de  $CO_2$ . Sin embargo, debido al efecto de dilución del  $FL_{CIR}$ , los niveles de  $ETCO_2$  registrados no fueron considerados representativos de la ventilación del animal.



### V.2.3.2. Anestesia con sevoflurano en ratas

Durante el ensayo los parámetros hemodinámicos registrados se mantuvieron dentro del rango de normalidad para la especie (tabla V.19.)

**Tabla V.19.** Frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO<sub>2</sub>) y temperatura corporal (TC) en seis ratas anestesiados con 2,9 vol% de isoflurano en circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>
<b>FC (lpm)</b>	279 (34,4)	276 (32,1)	27 (30,1)	270 (30,0)	270 (30,0)	266 (30,1)	264 (31,6)
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	97 (0,9)	99 (0,7)	98 (0,8)	98 (0,7)	98 (0,8)	98 (0,9)	98 (0,9)
<b>FR (rpm)</b>	54 (4,5)	49 (3,1)	44 (9,9)	46 (4,2)	50 (6,7)	51 (7,5)	53 (6,2)
<b>TC (°C)</b>	36,7 (0,1)	36,6 (0,1)	36,5 (0,1)	36,4 (0,2)	36,4 (0,2)	36,3 (0,2)	36,1 (0,2)

El sistema de vaporización empleado permitió cumplir con el objetivo de lograr, y mantener, de manera constante, una F<sub>A-SEV</sub> de  $2,9 \pm 0,16$  vol% que resultó, en todos los casos, en una anestesia estable (tabla V.21.). El objetivo se cumplió conservando el circuito anestésico cerrado desde el inicio del procedimiento, sin evidencias de reinhalación de CO<sub>2</sub> y conservando una F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> adecuada.

Con un FL<sub>CIR</sub> de 1 l/min y el dial del vaporizador en 2%, la F<sub>I-SEV</sub> se incrementó de manera significativa desde T<sub>0</sub> hasta T<sub>5</sub>, con valores de  $2,0 \pm 0,05$  y  $3,0 \pm 0,11$  vol% en T<sub>1</sub> y T<sub>5</sub>, respectivamente. Con el dial del vaporizador en 0,5% y el FL<sub>CIR</sub> en 1 l/min la F<sub>I-SEV</sub> se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $3,09 \pm 0,18$  vol% desde T<sub>5</sub> hasta T<sub>30</sub>. No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable F<sub>I-ISO</sub> (tabla V.20).

**Tabla V.20.** Fracción inspirada de sevoflurano (media  $\pm$  DE) en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>	T <sub>25</sub>	T <sub>30</sub>
<b>Rat<sub>1</sub></b>	1,9	2,4	2,6	2,7	2,9	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	2,9	2,9	3,0	3,1
<b>Rat<sub>2</sub></b>	2,0	2,4	2,9	3,0	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,2	2,3
<b>Rat<sub>3</sub></b>	2,0	2,3	2,8	3,1	3,0	3,0	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,1	3,1	3,1
<b>Rat<sub>4</sub></b>	2,0	2,2	2,4	2,9	3,0	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,2
<b>Rat<sub>5</sub></b>	1,9	2,4	2,7	2,7	2,9	2,8	3,0	3,0	3,0	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9
<b>Rat<sub>6</sub></b>	2,0	2,2	2,4	3,0	3,0	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,2
<b>Media</b>	2,0	2,3	2,6	2,9	3,0	3,1	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,1	3,1	3,0
<b>DE</b>	0,05	0,10	0,21	0,17	0,11	0,16	0,08	0,08	0,10	0,12	0,20	0,18	0,13	0,34

El volumen de vapor de sevoflurano adicionado al circuito anestésico durante los periodos  $T_0$ - $T_5$ ,  $T_5$ - $T_{30}$  y  $T_0$ - $T_{30}$ , fue 100 (0,55 ml<sub>SEV</sub>), 125 (0,68 ml<sub>SEV</sub>) y 225 (1,23 ml<sub>SEV</sub>) ml de vapor anestésico, respectivamente.

El volumen de vapor extraído en la cámara del vaporizador durante los 60 minutos del ensayo se estimó en 16,3 ml.

La  $F_{A-SEV}$  se incrementó de manera significativa desde  $T_0$  hasta  $T_5$ , con valores de  $1,8 \pm 0,1$  vol% y  $2,9 \pm 0,08$  vol% en  $T_1$  y  $T_5$ , respectivamente. Durante el tiempo transcurrido entre  $T_5$  y  $T_{30}$  la  $F_{A-SEV}$  se mantuvo sin diferencias significativas en un valor promedio de  $2,89 \pm 0,16$  vol%.

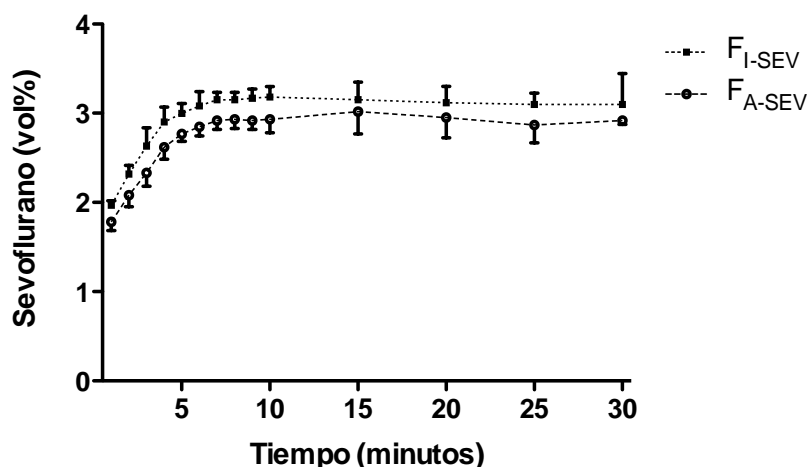
No se registraron diferencias significativas entre los diferentes animales para la variable  $F_{A-SEV}$  (tabla V.21).

**Tabla V.21.** Fracción alveolar de sevoflurano (media  $\pm$  DE) en perros conectados a un circuito cerrado de anestesia.

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$	$T_7$	$T_8$	$T_9$	$T_{10}$	$T_{15}$	$T_{20}$	$T_{25}$	$T_{30}$
<b>Rat1</b>	1,7	2,2	2,4	2,5	2,7	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,7	2,8	2,9
<b>Rat2</b>	1,9	2,2	2,5	2,7	2,9	3,0	3,0	3,0	2,9	3,2	3,2	2,9	2,9	2,9
<b>Rat3</b>	1,7	2,0	2,2	2,7	2,9	2,7	2,9	3,0	3,0	3,0	3,1	3,0	2,9	3,0
<b>Rat4</b>	1,8	2,0	2,2	2,5	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0	2,9	3,2	3,2	2,9	2,9
<b>Rat5</b>	1,7	2,2	2,5	2,5	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,7	2,7	2,8	2,9
<b>Rat6</b>	1,9	1,9	2,2	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	3,0	2,9	3,2	3,2	2,9	2,9
<b>Media</b>	1,8	2,1	2,3	2,6	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	2,9	2,9
<b>DE</b>	0,10	0,13	0,15	0,13	0,08	0,10	0,10	0,10	0,10	0,15	0,25	0,23	0,05	0,04

El tiempo requerido para lograr la  $F_{A-ISO}$  preestablecida y cambiar el dial del vaporizador de 1% a 0,5% fue 5 minutos.

El gradiente de concentración  $F_A/F_I$  calculado fue  $0,94 \pm 0,05$  (figura V.12)



**Figura V.12.** Media  $\pm$  DE de la fracción inspirada y alveolar de isoflurano en ratas conectadas a un circuito cerrado de anestesia de 6,2 litros.

Para realizar el cálculo de consumo de sevoflurano se sumó al volumen total del circuito las pérdidas por fuga detectada, estimada en 50 ml/min (1,5 l en 30 minutos).

De acuerdo con el modelo de captación de Lowe ( $PD + V_{AN/T_1-T_{30}}$ ), el volumen de sevoflurano necesario para impregnar un circuito anestésico de 7,7 litros (6,2 l + 1,5 l) y mantener una  $F_{A-SEV}$  de 2,9 vol% por 30 minutos, sería 238 ml de vapor de isoflurano (1,3 ml<sub>SEV</sub>). Representado por una PD y una  $V_{AN/T_1-T_{30}}$  de 225 y 13 ml de vapor-SEV, respectivamente.

El FGF ( $O_2$ ) se fijó en 50 ml/min en coincidencia con las pérdidas registradas durante el chequeo del circuito. La  $F_{I}O_2$  se mantuvo constante durante el ensayo en un valor promedio de 96 vol%. La  $F_{I}CO_2$  se mantuvo en 0 mmHg durante todos los ensayos realizados.

Las fluctuaciones observadas en el capnograma permitieron determinar la FR, y la ausencia de reinhalación de  $CO_2$ . Sin embargo, debido al efecto de dilución del  $FL_{CIR}$ , los niveles de  $ETCO_2$  registrados no fueron considerados representativos de la ventilación del animal.

## ***VI. DISCUSIÓN***

## VI. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la innovación propuesta, consistente en forzar el paso de los gases presentes en el circuito anestésico, a través del vaporizador de la máquina de anestesia mediante el *circulador*, permitió controlar de manera precisa el porcentaje de vaporización de los agentes halogenados utilizados, generando concentraciones seguras y predecibles en las tres especies estudiadas. Un hecho relevante es que el objetivo ha sido concretado manteniendo el circuito cerrado desde el inicio del procedimiento, reduciendo al mínimo el consumo del agente halogenado.

El concepto de la recirculación de gases tanto en circuitos cerrados como en circuitos semi cerrados de anestesia fue introducido por el anestesiólogo canadiense Revell (1959). El citado autor introdujo un pequeño compresor de aire que forzaba la circulación de los gases del circuito a través del absorbente de dióxido de carbono. Esto sumado a una pieza en “y” particionada acoplada a la mascarilla del paciente, permitía disminuir el espacio muerto debajo de la misma durante los ciclos de respiración espontánea. La innovación resolvía de manera muy sencilla dos importantes problemas que surgen de la conexión circuito-paciente. Por un lado la reducción o eliminación del espacio muerto instrumental del circuito anestésico y por el otro la disminución de la resistencia que proponen las válvulas unidireccionales de los circuitos que admiten la reinhalación (Brockwell y Andrews, 2010). Debido a la eficaz propuesta de la recirculación, el volumen de la columna de aire que inspira el paciente en cada respiración mantiene constante el contenido de O<sub>2</sub> de la mezcla gaseosa, eliminando eficientemente el CO<sub>2</sub> exhalado (Roffey y col. 1961). A pesar de lo ventajoso de la innovación y de algunas modernizaciones del dispositivo (Neff y col., 1968), ninguna máquina de anestesia diseñada para trabajar con animales lo ha introducido hasta nuestros días. Sin embargo, el concepto de circulación de los gases internos se encuentra presente en sofisticadas estaciones de anestesia como la Zeus Apparatus, de la compañía Dräger (Lübeck, Germany). El mencionado ventilador cuenta con una turbina microprocesada interna que no sólo presuriza la columna de gas que recibe el paciente sino que opera como un “mezclador” que homogeniza los gases dentro del circuito acortando la constante de tiempo del mismo (Struys y col., 2005). En los circuitos anestésicos bivalvulares tradicionalmente empleados en medicina veterinaria,

la composición del gas presente en la pieza en “y” (espacio muerto) depende del esfuerzo respiratorio del paciente, de la relación entre el volumen corriente de animal y el volumen del espacio muerto y de la magnitud del FGF (Brockwell y Andrews, 2010). Por esta razón el uso de estos circuitos se encuentra cuestionado en individuos con volúmenes corrientes por debajo de los 100 ml como perros de escasa talla y gatos, sobre todo en modo de ventilación espontánea (Mosley, 2015). Además, la necesaria reducción del FGF que implica el uso de circuitos de reinhalación aumenta considerablemente la constante de tiempo del sistema, prolongando de manera manifiesta los tiempos necesarios para lograr una adecuada impregnación del circuito con el gas anestésico y propiciar cambios en la  $F_I$  en tiempos razonables (Horwitz y Jakobsson, 2015). En animales de laboratorio (rata, ratón, cobayo) en cambio, la anestesia se hace impracticable con estos circuitos, aun empleando FGF elevados. Esto se debe principalmente a la desproporción que existe entre el volumen del espacio muerto y el volumen corriente del animal (Flecknell, 2009) y al trabajo respiratorio (WOB) que implica vencer la resistencia que, como consecuencia de las válvulas unidireccionales, reina en estos circuitos (Cook y col., 1957; Keidan y col., 2000).

El dispositivo diseñado en el presente estudio conservó los presupuestos planteados originalmente por la recirculación de gases (Revell, 1959), permitió controlar la constante de tiempo del circuito sin modificar el FGF y, debido a la innovación en el redireccionamiento del  $FL_{CIR}$ , mantuvo de manera precisa la concentración del agente halogenado en las fracciones inspiratoria y alveolar, independientemente del tamaño del animal conectado al circuito anestésico. Además, la recirculación anuló el movimiento de las válvulas del circuito mientras el *circulador* se encontraba activado. Esto operó disminuyendo la resistencia del circuito, haciéndolo compatible con el trabajo respiratorio de las ratas (de 0,3 kg), conectadas a él.

Los vaporizadores modernos poseen un diseño universal que consiste en dividir la columna de gas que recibe en dos fracciones (Boulton, 1985). Una de ellas, el  $GAS_{TRANSPORTADOR}$ , se desvía a la cámara de vaporización y la otra que sorte a la cámara, llamada  $GAS_{DILUYENTE}$ , se reúne a la salida del vaporizador, diluyendo a la primera hasta lograr la concentración deseada (Dorsch y Dorsch, 1999). En el presente estudio, la columna de  $GAS_{TRANSPORTADOR}$  contenía un porcentaje variable del agente halogenado que quedaba retenido en la cámara de vaporización, disminuyendo el

volumen de vapor liberado al circuito. Para cuantificar la magnitud de este proceso y calcular adecuadamente tanto el volumen de la columna de  $FL_{CIR}$  como la posición del dial del vaporizador en cada una de las etapas de la anestésica (impregnación  $T_0$ - $T_{10}$ , mantenimiento  $T_{10}$ - $T_{60}$ ) se empleó la ecuación desarrollada en la primera fase del estudio. Los resultados obtenidos al conectar los vaporizadores en serie no mostraron diferencias significativas entre los niveles de vaporización registrados y calculados mediante la ecuación desarrollada. Sin embargo, las condiciones del estudio *in vitro*, difirieron de las del estudio *in vivo*. En primer lugar el gas empleado en el estudio *in vitro* fue  $O_2$  100%, proveniente de un tanque *ad hoc*. En contraste, la columna de  $FL_{CIR}$  en el estudio *in vivo*, contenía una composición gaseosa diferente en cuanto a viscosidad y temperatura. Estos factores pueden modificar la tasa de vaporización (Terrel, 1984), aunque se presume, por los resultados obtenidos, que la mencionada variación no llegó a alterar las variables empleadas para cuantificar la tasa de vaporización (posición del dial del vaporizador y volumen de la columna de  $FL_{CIR}$ ). El volumen de vapor retenido en la cámara de vaporización se mantuvo en un valor promedio de 3,0% y 9,7% según se tratara de isoflurano o sevoflurano, respectivamente. Así, se presume que una variación en el valor neto de vapor retenido en la cámara de vaporización, debido a cambios en la temperatura de la cámara o la viscosidad de la columna de  $FL_{CIR}$ , no afectaría de manera significativa la evolución de la  $F_I$ .

Se encuentra documentado que cuando se ubica al vaporizador dentro del circuito anestésico, la concentración del agente halogenado se incrementa de manera constante cuando la tasa de vaporización supera a la tasa de captación tisular del individuo conectado al sistema (Bednarski y Muir, 1991; Otero y col., 2001). En el presente estudio *in vitro* (sin captación ni fugas), la  $F_V$  experimentó un incremento vertiginoso, duplicando el porcentaje marcado por el dial del vaporizador en sólo 3 minutos y continuó ascendiendo, aunque de manera menos marcada, hasta el fin del ensayo. El cambio en la pendiente que experimentó la curva de la  $F_V$  (figura V.1.) se explica analizando el proceso de extracción de vapor anestésico que experimenta la fracción de la columna de  $FL_{CIR}$  que atraviesa la cámara de vaporización. A medida que aumenta la concentración de vapor anestésico en la columna de  $FL_{CIR}$  aumenta la tasa de extracción en la cámara de vaporización y el aumento de la concentración del agente halogenado en la  $F_V$  es cada vez menor en términos porcentuales. Esto puede interpretarse como una ventaja en relación a la técnica que emplea vaporizadores de

baja resistencia ubicados dentro del circuito anestésico. Con estos últimos, la concentración del agente halogenado en la  $F_V$  depende del volumen de gas que accede a la cámara de vaporización, que es siempre proporcional al volumen corriente ( $V_T$ ) del individuo conectado al circuito (Jordan y Bushman, 1981). Así, cuando el dial del vaporizador se mantiene constante la  $F_V$  experimenta fluctuaciones que acompañan a los cambios en el  $V_T$  del paciente cuando este ventila de manera espontánea o aumentos constantes cuando se emplea ventilación controlada (Komesaroff, 1994). Con el sistema empleado en el presente estudio, la concentración del agente halogenado en la columna de  $FL_{CIR}$  se encuentra mínimamente afectada por el  $V_T$  del paciente y, por lo tanto, los cambios en el patrón respiratorio no afectan la tasa de vaporización. Sin embargo, los cambios que experimente la  $F_A$  impactarán sobre el contenido de vapor anestésico en la columna de  $FL_{CIR}$  lo cual terminará, con el tiempo, afectando a la  $F_V$ . En este estudio, los cálculos empleados para ajustar el  $FL_{CIR}$  y el porcentaje de vaporización, resultaron en la adición del volumen de vapor necesario para lograr la  $F_A$  deseada en  $\leq 10$  minutos y mantenerla sin variaciones significativas hasta el fin del estudio, independientemente del tamaño del animal estudiado y del volumen del circuito empleado.

El uso de circuitos cerrados de anestesia en animales de gran porte, como los caballos utilizados en este estudio presenta algunas particularidades. En primer lugar, para mantener el circuito cerrado desde el inicio del procedimiento se debería tener un vaporizador capaz de aportar el volumen de vapor anestésico que el animal capta minuto a minuto. De acuerdo con el modelo de captación descrito por Lowe (1979), validado para la captación de isoflurano en caballos (Olson y col., 1993), el volumen de este anestésico que capta un animal homeotermo de 450 kg está por encima del volumen de vapor anestésico que se puede vaporizar desde un vaporizador flujo dependiente en su máxima posición, cuando se emplea un FGF similar al consumo metabólico de oxígeno del individuo, al menos durante los primeros 20 o 40 minutos del procedimiento, según se trabaje con 1 o 1,3 CAM, respectivamente. Con el dispositivo ensayado se pudo regular la adición de vapor anestésico sin modificar el flujo de oxígeno.

En el ensayo con caballos, el  $FL_{CIR}$  se ajustó en 5 l/min para evitar que la tasa de vaporización supere a la capacidad de producción de vapor anestésico del vaporizador empleado (Fitzal y col., 1986). Está comprobado que la combinación entre altos flujos



de entrada al vaporizador y altos niveles de vaporización pueden marcar severas discrepancias entre la concentración esperada y la obtenida a la salida del vaporizador (Fitzal y col., 1986, Kelly y Kong, 2011). Esto se debe a que la capacidad de compensación térmica de la marmita del vaporizador es incapaz, cuando recibe flujos elevados, de mantener templada la atmosfera de la cámara de vaporización que se enfría, como consecuencia del proceso de vaporización del líquido anestésico (Ley de Gay-Lussac), conforme se retira el vapor (Dorsch y Dorsch, 1999).

Como el máximo de vaporización del esquema de trabajo propuesto, cuando se empleó isoflurano, permitía una tasa de vaporización de, aproximadamente, 250 ml de vapor anestésico por minuto con un  $FL_{CIR}$  de 50 dl/min, y el dial del vaporizador ( $Dial_{VAPO}$ ) en 5%, se recurrió a inyectar una dosis de carga para cebar el circuito anestésico y disminuir el gradiente  $F_I/F_V$  desde el inicio del procediendo. Con el esquema planteado la  $F_{I-ISO}$  llegó a un máximo de  $2,3 \pm 0,2$  vol% en 10 minutos y se mantuvo estable, luego de reducir la tasa de vaporización a  $83,2 \pm 7,1$  ml/min de vapor de isoflurano ( $FL_{CIR}$  50 dl/min,  $Dial_{VAPO}$  1,5%) durante los 50 minutos finales del estudio. El protocolo de trabajo empleado para la anestesia con sevoflurano en caballos fue similar. Luego de cebar el circuito anestésico mediante la adición volumétrica de 5 ml del agente anestésico, se posicionó el dial del vaporizador para liberar aproximadamente 300 ml/min de vapor anestésico ( $FL_{CIR}$  50 dl/min,  $Dial_{VAPO}$  6%), con lo cual se logró, también en 10 minutos, una  $F_{I-SEV}$  de  $3,6 \pm 0,4$  vol%, la que luego de reducir la tasa de vaporización a  $81,8 \pm 11,6$  ml/min ( $FL_{CIR}$  50 dl/min,  $Dial_{VAPO}$  1,5%) se mantuvo sin cambios significativos durante el resto del estudio.

Del análisis de la tasa de captación de isoflurano registrada durante el periodo comprendido entre  $T_{10}$  y  $T_{60}$  surgen coincidencias con los datos publicados en estudios anteriores (Olson y col., 1993). Para estos autores, la unidad de dosis (UD) empleada para mantener un  $F_{A-ISO}$  promedio de 1,3 vol% fue 4,2 ml-ISO (818 ml de vapor-ISO). Si se suman las cinco UD administradas durante el periodo comprendido entre  $T_9$  (tercera UD) y  $T_{49}$  (séptima UD) y esa suma se prorratea en 50 minutos, se obtiene un volumen de captación de vapor-ISO de 81,8 ml/min ( $4,2_{UD} \times 5/50_{min} \times 194,7$ ). Este valor es similar al registrado en nuestro estudio. Aunque el esquema de la adición volumétrica ensayado por Olson y col. (1993), permitió mantener la  $F_{A-ISO}$  en una concentración promedio estable, los autores observaron importantes fluctuaciones, con concentraciones de 0,77

vol% y 1,7 vol% antes y después de cada inyección de isoflurano, respectivamente. En contraste, el dispositivo propuesto en el presente trabajo concretó el mismo objetivo sin fluctuación alguna. Según Lowe (1979), la captación de los agentes halogenados disminuye en función de la raíz cuadrada del tiempo. Este presupuesto contrasta con el modelo de captación diseñado por Lin (1994), quien postula que, luego de saturada la CRF del pulmón, el cociente entre  $F_A/F_I$  para los agentes halogenados es contante y depende principalmente del porcentaje de anestésico ofrecido y la  $V_A$  del paciente. Cuando se comparan ambos modelos para el isoflurano, considerando condiciones ideales de ventilación y equilibrio hemodinámico y se analiza la suma total del anestésico captado durante el periodo de equilibrio de la anestesia ( $T_{10}$ - $T_{50}$ ) los modelos no muestran diferencias significativas entre ellos ni con los resultados obtenidos en el presente estudio. Sin embargo, el escenario se muestra diferente cuando el anestésico analizado es el sevoflurano. La tasa de captación de sevoflurano para mantener una  $F_{A-SEV}$  de 2,8 vol% fue de 82 ml/min, un valor similar al que arroja el cálculo del modelo de Lin. En contraste, cuando se calcula el consumo de este agente halogenado con el modelo de la raíz cuadrada del tiempo, aparecen diferencias significativas con los resultados obtenidos. Esto estaría discutiendo el modelo de captación propuesto por Lowe para el sevoflurano en el caballo. En coincidencia con los resultados del presente trabajo, estudios realizados en caninos (Boller y col., 2005) y en seres humanos (Hendrickx y col., 1998) observan que el modelo de la raíz cuadrada del tiempo tiende a subestimar la tasa de captación de sevoflurano. Lamentablemente, no existen trabajos que estudien este modelo para el sevoflurano en caballos.

Analizando los modelos de captación mencionados se advierte que las variables ventilatorias sólo son ponderadas por el modelo de Lin. Si consideramos que el gradiente  $F_A/F_I$  disminuye conforme aumenta la  $V_A$  (Eger, 2000), un aumento de la ventilación debería afectar la captación del anestésico (Lin, 1994). En el presente estudio las variables respiratorias no fueron determinadas. Sin embargo, el gradiente  $F_A/F_I$  durante el periodo  $T_{10}$ - $T_{60}$  (0,6 y 0,8 para isoflurano y sevoflurano, respectivamente) fue tan constante como la captación de los agentes halogenados en el mismo periodo de tiempo. Aunque las condiciones de los ensayos se mantuvieron similares con los dos agentes anestésicos estudiados, el mayor coeficiente de  $\lambda_{S/G}$  del isoflurano ( $\lambda_{S/A-ISO}$  1,4 vs.  $\lambda_{S/A-SEV}$  0,6) explicaría por qué, en el corto periodo de tiempo del ensayo, las diferencias entre los modelos no se evidenciaron como significativas.

Otra explicación podría provenir de errores en la medición del porcentaje de anestésico. Una fuente de error en la medición de gases anestésicos en el equino podría provenir del monitor empleado. El dispositivo utilizado en el presente estudio realiza la medición de los agentes halogenados en el espectro de absorción de infrarrojos de 3,3  $\mu\text{m}$ , que comparte con el metano. Por lo tanto la presencia de este gas influye incrementando artificialmente la concentración del agente halogenado (Moens et al., 1991; Rolly et al., 1994). El caballo produce grandes cantidades de metano que, al ser eliminadas por el pulmón, se acumulan en el circuito anestésico cuando este permanece cerrado (Morita y col., 1985). Debido a que el proceso de formación del gas es continuo, la denitrogenación practicada al inicio del procedimiento no pudo haber influido en un acúmulo posterior. Como la magnitud del error es directamente proporcional a la presencia de metano (Dujardin y col., 2005), no puede descartarse que ésta haya influido en la medición, aumentando o disminuyendo las diferencias entre los modelos teóricos contrastados y las mediciones realizadas.

Cuando el *circulador* fue montado sobre el circuito empleado para la anestesia en caninos, los cálculos realizados resultaron en un  $\text{FL}_{\text{CIR}}$  de 1 l/min y el dial del vaporizador en 2% o 3% según se tratara de isoflurano o sevoflurano, respectivamente. Con el  $\text{FL}_{\text{CIR}}$  utilizado, la evolución del gradiente  $F_I/F_V$  logró un valor de 1,0 en 7 minutos para ambos agentes. Esto refleja la disminución de la constante de tiempo del circuito accionado por la modificación propuesta. Según Steffey y Howland (1977), para que el gradiente  $F_I/F_V$  llegue a 1,0 en un circuito de 7,0 litros en 7 minutos, es necesario un FGF superior a los 3 l/min. El mismo estudio refleja que con un FGF de 1 l/min el gradiente  $F_I/F_V$  permanece por debajo de 1,0 hasta 20 minutos después de iniciada la vaporización del agente anestésico (halotano).

Con el esquema planteado, ambos agentes alcanzaron la  $F_A$  preestablecida ( $F_{A\text{-ISO}}$   $1,7 \pm 0,1$  vol%,  $F_{A\text{-SEV}}$   $3,0 \pm 0,3$  vol%) en 10 minutos para lo cual no fue necesario cebar el circuito. Los tiempos de impregnación observados en este estudio coinciden con los descritos en otros trabajos que emplean isoflurano o sevoflurano en circuitos cerrados, empleando diferentes métodos de adición volumétrica. En un estudio realizado en seres humanos, la infusión continua de isoflurano en la rama espiratoria de un circuito cerrado de anestesia permitió detectar niveles de isoflurano en la  $F_A$  en 63 segundos luego de comenzada la infusión, logrando una  $F_{A\text{-ISO}}$  de 1,5 vol% en 8,2

minutos (Bangaari y col., 2015). Boller y col. (2005), empleando el modelo de la raíz cuadrada del tiempo, lograron en caninos, mediante la adición volumétrica de sevoflurano, una  $F_{A-SEV}$  de 2,5 vol% en 9 minutos.

El esquema de la raíz cuadrada del tiempo propone administrar una dosis de carga (PD) elevada para llenar el circuito y el compartimento central del paciente. Sin embargo, la mayoría de los trabajos afirman que esas primeras inyecciones del agente halogenado generan fracciones inspiradas con concentraciones de anestésico por encima del margen de seguridad recomendado (Steffey y col., 2015). Además, la mayoría de los estudios coinciden en mencionar alteraciones hemodinámicas de relevancia en coincidencia con esas altas  $F_I$  iniciales (Moens, 1988; Olson y col., 1993; Boller y col., 2005). Con el esquema de trabajo propuesto, el incremento de la  $F_I$  fue paulatino, promoviendo un periodo de impregnación predecible que cursó sin alteraciones hemodinámicas.

Una vez alcanzado el equilibrio, la reducción de la tasa de vaporización a 9,6 y 8,6 ml/min de vapor de isoflurano y sevoflurano, respectivamente, fueron suficientes para mantener la  $F_A$  alcanzada sin cambios significativos en ambos grupos. Nuestros resultados muestran que la administración de una tasa de vaporización continua tanto de isoflurano como sevoflurano en caninos, mantiene la concentración alveolar del anestésico constante con gradientes  $F_A/F_I$  igualmente constantes de 0,7 y 0,9 para el isoflurano y sevoflurano, respectivamente. Esta observación coincide con estudios realizados tanto en seres humanos como en animales, que describen una tasa de captación, para los agentes halogenados de escasa solubilidad, constante a lo largo del tiempo (Bengtson y col., 1992; Lockwood y col., 1993; Walker y col., 1996, Bangaari y col., 2013). En todos los casos la comparación entre los resultados registrados y los cálculos obtenidos a partir del modelo de la raíz cuadrada del tiempo muestran diferencias significativas. Este mismo hallazgo ha sido publicado en caninos anestesiados con sevoflurano en circuitos cerrados de anestesia (Boller y col., 2005) mediante el esquema de adición volumétrica propuesto por Lowe. En este estudio la  $F_{A-SEV}$  descendió de 2,5 vol% a 2 vol% de  $T_9$  a  $T_{64}$ . En contraste Moens (1988), no encontró diferencias entre los niveles de halotano e isoflurano en la  $F_A$  observada y calculada según el modelo de la raíz cuadrada del tiempo, en perros conectados a circuitos cerrados, tratados con la modalidad de adición volumétrica del agente

halogenado. Sin embargo, debido a cambios en los parámetros que afectan la captación (gasto cardíaco, temperatura corporal, fugas durante la ventilación controlada) los autores describieron ajustes del 15,5 % para la UD calculada durante las 4 horas de duración del estudio. Estas controversias podrían estar poniendo de manifiesto diferentes patrones de captación para los agentes halogenados de diferente solubilidad.

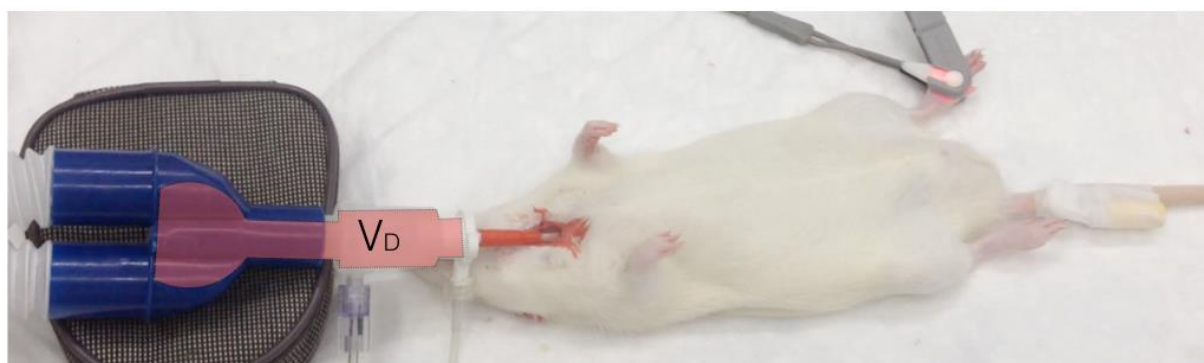
Otro punto a considerar es el hecho de que el sevoflurano reacciona degradándose en contacto con el absorbente de CO<sub>2</sub> (Cunningham y col., 1996). Este proceso es mayor cuando el absorbente empleado contiene bases fuertes como la cal sodada y el hidróxido de potasio (Murray y col., 1999; Stabernack y col., 2000). Un estudio realizado en caninos anestesiados en circuitos cerrados de anestesia demostró que la F<sub>I-SEV</sub> experimenta un descenso menos significativo cuando es tratado con hidróxido de calcio en relación a cal sodada (Boller y col., 2005). Para disminuir el impacto de este proceso en nuestra experiencia optamos por emplear un absorbente de CO<sub>2</sub> libre de hidróxidos alcalinos.

El mayor desafío que enfrentó la innovación propuesta fue la conexión del circuito anestésico de 6,2 l en ratas de tan solo 0,3 kg de peso. Los problemas a resolver en este modelo experimental fueron (1) la reducción del espacio muerto instrumental (2) la adecuación de la constante de tiempo del circuito y (3) la disminución del trabajo respiratorio del animal.

Los diferentes tipos de circuitos anestésicos producen diversos grados de resistencia a la respiración espontánea además de tener diferentes volúmenes y espacio muerto. El espacio muerto del circuito anestésico está representado por la porción del mismo que queda llena de los gases espirados al final de la espiración. Esa porción de gas rica en CO<sub>2</sub>, es reinhalada por el animal en la siguiente inspiración. Si el volumen del espacio muerto supera al VT del animal, el intercambio gaseoso se hace mínimo, el CO<sub>2</sub> aumenta a valores incompatibles con la vida y el anestésico nunca llega a contactar con la membrana alveolo-capilar. La resistencia del circuito anestésico influye de manera directa el esfuerzo que debe realizar el animal para movilizar los gases respiratorios desde y hacia el territorio alveolar y a través del circuito anestésico. Los circuitos anestésicos con ángulos muy cerrados, tubos de pequeño diámetro y válvulas unidireccionales, poseen una resistencia que requerirá un mayor esfuerzo respiratorio

del animal. Esto tiene una especial importancia, ya que el aumento del trabajo respiratorio puede causar fatiga de los músculos de la respiración y promover una depresión respiratoria (Lumb, 2005). Además, este aumento del trabajo respiratorio promoverá un incremento del  $\text{VO}_2$  del animal (Nunn y Hill, 1960).

Los valores publicados de VT para una rata de 0,3 kg se encuentran próximos a 1,5 ml (Bivin y col., 1979). El espacio muerto de una pieza en “y” de 22 mm de diámetro, sumando la conexión entre esta y el conector del tubo traqueal, supera ampliamente ese volumen (Flecknell, 2009). En un estudio piloto se pudo constatar que, manteniendo la entrada de gases frescos en su posición original, la  $\text{F}_\text{I}\text{CO}_2$  se mantenía en valores semejantes a los del  $\text{ETCO}_2$  aun con un  $\text{FL}_\text{CIR}$  de 5 l/min (datos no publicados). Para sortear el obstáculo y reducir el espacio muerto del circuito se recurrió a modificar el puerto de entrada de la  $\text{F}_\text{V}$ . En este caso el gas que emerge del vaporizador, movilizado por el circulador, se vehiculizó directamente al puerto de toma de muestra de la boquilla del tubo traqueal (figura VI.1). Así, la  $\text{F}_\text{V}$  y la  $\text{F}_\text{I}$  fueron una misma fracción durante todo el ensayo. De esta manera el circuito pasó a comportarse como un circuito lineal ( $\text{F}_\text{I}/\text{F}_\text{V} = 1$ ) pero manteniendo las reglas de funcionamiento de los circuitos de reinhalación. Así, los cambios en la posición del dial del vaporizador se reflejaron de manera instantánea en la boca del animal.



**Figura VI.1.** Rata conectada a un circuito cerrado de anestesia de 6,2 litros. La imagen muestra la entrada de  $\text{FL}_\text{CIR}$  ( $\text{F}_\text{V}$ ) en la boquilla del tubo traqueal y el espacio muerto ( $\text{V}_\text{D}$ ) de las conexiones para toma de muestra de gases y pieza en “y”.

La innovación propuesta también operó disminuyendo de manera drástica la resistencia del circuito anestésico que mantuvo a las válvulas unidireccionales “flotando” sin oponer resistencia (Morris, 1974). De esta manera, las ratas se

mantuvieron respirando espontáneamente durante los 30 minutos que duró el ensayo sin mostrar signos de fatiga muscular y manteniendo un gradiente  $F_A/F_I$  mayor a 0,94 con ambos agentes halogenados probados.

Del análisis de los resultados obtenidos en los ensayos realizados en ratas surge que, del volumen de anestésico liberado al circuito anestésico, solamente el 11% y 6% del isoflurano y sevoflurano, respectivamente, fueron captados por los animales anestesiados. El resto del vapor anestésico adicionado fue diluyéndose en el  $O_2$  contenido en el sistema desde el inicio del procedimiento. Sin embargo, la  $F_I$  logró el punto de equilibrio en 4-5 minutos luego de los cuales, con una  $F_V$  de 4 y 5 ml/min de vapor para isoflurano y sevoflurano, respectivamente, se mantuvo de manera constante la  $F_A$  del anestésico, compensando la captación tisular del animal (aproximadamente 0,5 ml/min para ambos agentes halogenados) y las fugas del sistema ( $F_V$  (ml/min) - 0,5 ml/min)

De lo expuesto hasta aquí se desprende que la innovación consistente en la inclusión del *circulador* y el re direccionamiento del  $FL_{CIR}$  a través del vaporizador permite administrar dosis seguras y previsibles de los agentes halogenados ensayados en las especies estudiadas. El hecho de mantener el circuito cerrado repercute también sobre el consumo de anestésico (Klide y col., 1984; Aldrete, 1995; Otero y col., 2001; Ferguson y col., 2014). Si se compara el nivel de consumo promedio de un procedimiento anestésico que mantiene las mismas  $F_A$  usadas en nuestro estudio, utilizando un circuito semi cerrado de anestesia con FGF promedio de 7 l/min en caballos y 1 l/min en perros y ratas, la disminución llega al 50% en equinos, 65% en perros y 70-75% en ratas.

Según la Agencia Nacional de Salud y Seguridad de los Estados Unidos de América (NIOSH), la exposición crónica a diferentes niveles de anestésicos halogenados en los ambientes de trabajo en donde éstos son manipulados, compromete sólo en ese país, a 150.000 profesionales relacionados con la salud humana y 50.000 con la práctica veterinaria. Varios estudios epidemiológicos sugieren que la exposición crónica a los agentes halogenados puede causar trastornos neurológicos y reproductivos, enfermedades hepáticas, toxicidad renal y cáncer (Manley y McDonell, 1980; Dorsch y Dorsch, 1999; Smith y Bolon, 2002). De ahí la importancia de reducir la contaminación



de los ambientes de trabajo, confirmando la ausencia de pérdidas en los circuitos anestésicos, procurando buenos sistemas de acople entre los circuitos y los pacientes y vehiculizando adecuadamente los gases de descarte fuera de los quirófanos y salas de recuperación. La incorporación de sistemas de anestesia cerrados contribuye de manera significativa, al reducir la manipulación de los anestésicos y al exigir el control de las pérdidas por fugas de los circuitos de anestesia empleados.

El tema de la contaminación de los ambientes de trabajo se torna más acuciante en los laboratorios en donde se trabaja con roedores ya que éstos se manejan habitualmente con flujos de gases frescos elevados (1 a 2,5 l/min) y sistemas de anestesia abiertos (máscaras) con pérdidas excesivas (Smith y Bolon, 2006). La innovación presentada en este estudio se presenta como una alternativa para disminuir la polución del ambiente de trabajo en los que se manejan roedores ya que el principio con el que trabaja la innovación propuesta podría ser incorporada al manejo anestésico de animales conectados al circuito mediante máscaras faciales y laríngeas y cámaras de inducción.

Una de las ventajas más interesantes que aporta el uso de circuitos cerrados de anestesia es que permiten monitorear de manera continua y precisa el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ). Esto redundaría en la seguridad de paciente ya que las variaciones en el  $VO_2$  reflejan cambios en el gasto cardíaco, en la temperatura corporal, en la profundidad de la anestesia y en variados disturbios metabólicos (Lowe, 1979). En el presente estudio, el cálculo de  $VO_2$  se realizó de una manera muy rudimentaria ya que se basó en las variaciones del volumen del circuito anestésico y los ajustes del FGF se definieron basándose en esas variaciones. Sin embargo, debido a la gran capacidad de amortiguar los cambios que poseen los circuitos cerrados de anestesia y el tiempo en que estos se producen, permite regular de manera satisfactoria las concentraciones de los gases en su interior y desde luego el volumen (Moens, 1988). Además, cuando el circuito conectado al paciente se encuentra cerrado y se tiene el dato preciso de las pérdidas por fugas, la disminución del oxígeno adicionado al sistema sólo puede explicarse a través del metabolismo. Así, la contracción del sistema refleja el consumo de  $O_2$  que, al ser metabolizado, se transforma en energía (calor),  $CO_2$  (secuestrado en el absorbente) y vapor de agua (condensado en el circuito). A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados coinciden con los publicados por varios autores.



En el presente estudio, el consumo metabólico promedio de  $O_2$  en equinos anestesiados con isoflurano y sevoflurano se estimó en  $3,6 \pm 0,2$  y  $3,3 \pm 0,4$  ml/kg/min, respectivamente. El cálculo teórico empleado para fijar el FGF ( $10 \times PC^{0,75}$ ), arrojó un valor para  $VO_2$  (2,1 ml/kg/min) significativamente menor al registrado en el presente estudio. En coincidencia con nuestros resultados, Olson y colaboradores (1993) registraron, en equinos de  $560 \pm 68$  kg anestesiados con isoflurano, un  $VO_2$  de  $3,4 \pm 0,1$  ml/kg/min para lo cual emplearon un FGF promedio de  $1920 \pm 98$  l/min. Esta discrepancia podría explicarse asumiendo un gasto cardíaco mayor al teórico en equinos anestesiados que en seres humanos en la misma condición (Steffey y Howland, 1980). Como las pérdidas por fugas registradas sólo pueden explicar un incremento del 10% de la depleción del  $O_2$  adicionado, la teoría de un gasto cardíaco mayor explicaría las diferencias encontradas (Olson y col., 1993).

Otro dato relevante es que con el FGF instaurado la  $F_{IO_2}$  se mantuvo estable, y aunque registró un descenso inicial, debido al acúmulo en el circuito anestésico del  $N_2$  y otros gases (Morita y col., 1985) exhalados, se mantuvo en un valor promedio de 68 vol%, lo cual alcanzó para mantener la  $SpO_2$  en niveles normales (Steffey y col., 2015). Como el mayor desplazamiento del  $N_2$  contenido en la CRF del pulmón se produce durante los primeros minutos de la inspiración de una  $F_{IO_2}$  del 100%, la denitrogenación practicada antes de cerrar el circuito anestésico debe haber contribuido a mantener elevada la concentración de  $O_2$  en la fracción inspirada por el resto del procedimiento.

En caninos el  $VO_2$  registrado se estimó en  $4,5 \pm 0,5$  y  $5,0 \pm 0,7$  ml/kg/min para isoflurano y sevoflurano respectivamente. En este caso no se encontraron diferencias significativas con el consumo de  $O_2$  calculado a partir de la fórmula de Brody (1945). Los resultados coinciden con los publicados en caninos anestesiados con isoflurano, en los que el  $VO_2$  registrado fue de  $4,0 \pm 0,6$  ml/kg/min (Moens, 1988). Los registros de  $VO_2$  en caninos anestesiados con sevoflurano también coinciden con lo calculado a partir de la fórmula de Brody (Boller y col., 2005). En los caninos anestesiados en nuestro trabajo, la  $F_{IO_2}$  registrada experimentó un descenso significativo en ambos grupos, varios minutos después de cerrar el circuito anestésico. Sin embargo, se mantuvo en un valor promedio de 70 vol% con valores de  $SpO_2$  por encima de 97%.

Las razones discutidas para analizar el comportamiento de la  $F_{I}O_2$  en los circuitos cerrados de anestesia son las mismas expuestas líneas arriba al discutir el tema en caballos.

En el experimento con ratas, el FGF utilizado no pudo emplearse como indicativo del  $VO_2$ . La determinación del consumo metabólico de  $O_2$  mediante los cambios en la bolsa de reserva es inexacta. Más aun teniendo en cuenta que se empleó una bolsa de reserva de 3 litros, es decir 2000 veces superior al VT estimado para el tamaño de estos animales. Adicionalmente, el cálculo se habría visto interferido por la incapacidad del flujímetro empleado para corregir cambios que, por estar debajo del nivel de calibración del instrumento, se hacen incuantificables. Sin embargo, los escasos cambios registrados en la temperatura corporal y en la  $SpO_2$  a lo largo del experimento, parecen demostrar que el aporte de  $O_2$  fue suficiente y el  $VO_2$  constante.

Uno de los supuestos del presente estudio fue que la recirculación de los gases espirados forzaría a los mismos a pasar por el canister y así garantizaría una  $F_{I}CO_2$  libre de  $CO_2$ . En todos los estudios realizados en el presente trabajo pudo certificarse una  $F_{I}CO_2$  de 0 mmHg. Esto supuso un desafío mayor en la experiencia realizada en ratas en la que el circuito anestésico empleado presentaba una inadecuada relación VT/VD.

La capnografía provee una continua monitorización los niveles de  $CO_2$  en el aire inspirado y espirado. Aunque la metodología empleada en nuestro estudio (sidestream sample) se encuentra estandarizada en individuos en los que el VT es mayor al volumen de muestra empleada para hacer la medición (Hagerty y col, 2002), su utilidad está cuestionada en pacientes con escasos volúmenes corrientes y altas frecuencias respiratorias (Kirpalani y col., 1991). Como para completar el volumen exigido por el monitor la columna de gas analizada es diluida con gases frescos (libre de  $CO_2$ ), el resultado son muestras excesivamente diluidas que no guardan relación con los verdaderos niveles de  $CO_2$  en la columna de gas espirado. Sin embargo, ese efecto de dilución es lo que permitió mantener una  $F_{I}CO_2$  libre de los gases espirados.

## ***VII. CONCLUSIONES***

### VII. CONCLUSIONES

1. La innovación propuesta, consistente en forzar el paso de los gases presentes en el circuito anestésico, a través del vaporizador de la máquina de anestesia, mediante el *circulador*, permitió controlar de manera precisa el porcentaje de vaporización de los agentes halogenados estudiados.
2. La ecuación desarrollada para determinar el volumen de vapor anestésico que libera un vaporizador flujo dependiente que recibe una columna de gas impregnada con el vapor del líquido anestésico que se pretende vaporizar predijo de manera ajustada el evento y sirvió para calcular el volumen de vapor anestésico adicionado al circuito.
3. Los vaporizadores empleados en el estudio promovieron los niveles de vaporización necesarios, una vez ajustada la columna del flujo circulante ( $FL_{CIR}$ ), generando concentraciones seguras y predecibles tanto para el isoflurano como para el sevoflurano en las tres especies estudiadas (caballos, perros y ratas).
4. La innovación propuesta operó sobre la constante de tiempo del circuito anestésico, generando fracciones inspiradas ( $F_I$ ) adecuadas en lo que refiere a la concentración máxima alcanzada y el tiempo requerido para lograrlas.
5. La movilización forzada de los gases presentes en la rama inspiratoria del circuito anestésico removió de manera eficiente el  $CO_2$  del espacio muerto. Adicionalmente, este mecanismo contribuyó a disminuir la resistencia del circuito anestésico al conducir los gases inspiratorios directamente a la boquilla del tubo traqueal. Como resultante, se produjo una reducción del trabajo respiratorio que tiene especial importancia en animales pequeños como las ratas.
6. El concepto de la recirculación redujo el consumo de anestésicos, en términos comparativos con las técnicas habituales, entre un 50% y un 75%. La concreción de este objetivo se debió a la capacidad de la innovación propuesta de mantener

al circuito de anestesia cerrado y a la adición cuantitativa de los agentes halogenados desde el inicio del procedimiento.

## ***VIII. BIBLIOGRAFÍA***

---

**VIII. BIBLIOGRAFÍA**

Aldrete JA (1987) Closed circuit anesthesia prevents moderate hypothermia occurring in patients having extremity surgery. *The Circular* 4, 3-4.

Aldrete JA (1995) From the theory to the practice of "near-closed system" anesthesia. *Appl Cardiop Pathophys* 5 Suppl. 2, 5-11.

Aldrete JA, Romo Salas F (1979) Oxygenation with high, intermediate and low gas flows during thoracic and abdominal surgery. Study at the altitude of one mile in low flow and closed system anesthesia. En: Aldrete JA, Lowe HJ, Virtue RW, eds. *Low flow and closed system anesthesia*. Grune & Stratton, New York.

Aldrich J, Haskins S (1995) Monitoring the critically ill patient. En: Kirk XII, "Current Veterinary Practice", Saunders, St Louis, USA.

Anger C, Van Bömmel T, Phadana-anek S Reich A, Büter J, Stahl H, Deitmer T (1990) Characteristics of the relative humidity and temperature in the inspiratory part of the Dräger circle system and their influence on the function of the ciliary epithelium. *Anasth Intensivther Notfallmed* 25, 107-11.

Bangaari A, Panda NB, Puri GD (2013) A simple method for evaluation of the uptake of isoflurane and its comparison with the square root of time model. *Indian J Anaesth*, 57, 230-235.

Baum, J (2001) *Low Flow Anesthesia: the theory and practice of low flow, minimal flow and closed system anesthesia*. 2nd ed. Butterworth-Heinemann.

Bednarski RM, Gaynor JS, Muir WW III (1993) Vaporizer en circle for delivery of isoflurane to dogs. *J Am Vet Med Assoc* 202, 943-948.

Bednarski RM, Muir WW III (1991) Closed system delivery of halothane and isoflurane with a vaporizer in the anesthetic circle. *Vet Surg* 20, 353-356.

- Bengtson JP, Bengtson A, Stenqvist O (1989) The circle system as a humidifier. *Br J Anaesth* 63, 453-7.
- Bengtson JP, Bengtsson A, Stengvist O (1992) Uptake of enflurane and isoflurane during spontaneous and controlled ventilation. *Anaesth Intensive Care* 20,191-5.
- Bivin WS, Crawford MP, Brewer NR (1979) Morphophysiology. En "The Laboratory Rat," Vol. 1, "Biology and Diseases" (J. R. Lindsey, H. J. Baker, and S. H. Weisbroth, eds.), pág. 74-103. Academic Press, New York.
- Boller M, Moens Y, Kaestner SB, Bettschart-Wolfensberger R (2005) Closed system anesthesia in dogs using liquid injection of sevoflurane: evaluation of the square-root-of-time model and the influence of the CO<sub>2</sub> absorbent. *Vet Anaesth Analg* 32, 168-77.
- Boulogne P, Demontoux MH, Colin D, Feiss P (1987) Use of isoflurane in a closed-circuit. Economic advantages. *Ann Fr Anesth Reanim* 6, 54-6.
- Boulton TB (1985) The origin of the plenum principle of vaporization. *Surv Anesthesiol* 29, 201-204.
- Brody S. (1945) *Bioenergetics and Growth*, New York.
- Brugna E. (2000) *Dinámica general de la anestesia general*. Biblioteca Práctica. Buenos Aires.
- Conway CM (1984) Closed and low flow systems. Theoretical Considerations. *Acta Anaesthesiol Belg* 34, 257-63.
- Cook CD, Sutherland JM, Segal S, Cherry RB, Mead J, McIlroy MB, Smith CA (1957) Studies of respiratory physiology in the newborn infant. III. Measurements of mechanics of respiration. *J. Clin. Invest.* 36, 440-8.



- Cunningham DD, Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW (1996) Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *Br J Anaesth* 77, 537–543.
- D'Avirro, S (2000) Anestesia inhalatoria con circuito cerrado y flujos mínimos. *Rev Arg Anest* 58, 163-173.
- Dorsch JA, Dorsch SE (1999) *Understanding Anesthesia Equipment* (4<sup>ta</sup> edn). Williams & Wilkins, Baltimore, pág. 557–671.
- Dujardin CL, Gootjes P, Moens Y (2005) Isoflurane measurement error using short wavelength infrared techniques in horses: influence of fresh gas flow and pre-anaesthetic food deprivation. *Vet Anaesth Analg* 32, 101-106.
- Eger EI (1974) *Anesthetic Uptake and Action*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Eger EI (1987) Partition coefficient of I-653 in human blood, saline and olive oil. *Anesth Analg* 66, 971-974.
- Eger EI (1992) Desflurane animal and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety and MAC. *Anesth Analg* 75, S3-S9.
- Eger EI (1993) *Desflurane (Suprane®). A Compendium and Reference*. Rutherford, NJ: Healthpress Publishing, USA.
- Eger EI (2000) Uptake and distribution. In: Miller, R.D, ed. *Anesthesia*. 5<sup>ta</sup> ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, pág 74-95.
- Eger EI, Larson CP, Severinghaus JW (1962) The solubility of halotane in rubber, soda lime and various plastics. *Anesthesiology* 23, 356-359.
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26, 756-763.

- Ferguson AJ, Filipágich LJ, Keates HL (2013). Delivery of sevoflurane to dogs using a Stephens anaesthetic machine. *Vet Anaesth Analg*. 41, 54-63
- Fitzal S, Gilly H, Steinbereithner K (1986) Do modern plenum vaporizers provide accurate anaesthetic mixtures irrespective of gas flow? *Anaesthesiology* 65, A168.
- Flecknell P (2009) Preparing anesthesia. *Laboratory Animal Anesthesia*, 3<sup>rd</sup> edn. San Diego, CA: Elsevier Academic Press pág, 1-15.
- Foldes FF, Ceravolo AJ, Carpenter SL (1952) The administration of nitrous oxide-oxygen anesthesia. *Ann Sur* 136, 978-981.
- Gale E, Ticehurst KE, Zaki S (2015). An evaluation of fresh gas flow rates for spontaneously breathing cats and small dogs on the Humphrey ADE semi-closed breathing system. *Vet Anaesth Analg* 42, 292-298.
- Gallivan GJ, McDonell WN, Forrest JB (1989) Comparative ventilation and gas exchange in the horse and cow. *Res Vet Sci* 46, 331-336.
- Gas Man®, Med Man Simulations, Boston, Massachusetts.  
<http://www.gasmanweb.com/index.html>
- Gentz BA, Malan TO (2001) Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? *Drugs* 61, 2155-62.
- Gillespie DJ, Hyatt RE (1974) Respiratory mechanics in the unanesthetized dog. *J Apágl Physiol* 35, 98-102.
- Hagerty JJ, Kleinman ME, Zurakowski D, Lyons AC, Krauss B (2002) Accuracy of a new low-flow sidestream capnography technology in newborns: a pilot study. *Journal of Perinatology* 22, 219–225.

- Haskins SC (1992) The Case for In Circuit Vaporizers. *Opinions in Small Animal Anesthesia. Vet Clin North Am* 22, 391-392.
- Hendrickx JF, Soetens M, De Vel M, Van der Aa P, De Wolf AM (1996) Carboxyhemoglobin concentrations during desflurane and isoflurane closed-circuit anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 47, 67-72.
- Hendrickx JF, Van Zundert AA, De Wolf AM (1998) Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *Br J Anaesth* 81, 495-501.
- Henriksson BA, Sundling J, Hellman A (1997) The effect of a heat and moisture exchanger on humidity in a low- flow anaesthesia system. *Anaesthesia* 52, 144-9.
- Horwitz M, Jakobsson JG (2015) Desflurane and sevoflurane wash-in during low and minimal flow anaesthesia with fixed vaporizer settings with the Aisys. *Minerva Anesthesiol* [consultado online <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anesthesiologica/article.php?cod=R02Y9999N00A150092>, agosto 2015]
- Jordan MJ, Bushman JA (1981) Closed-circuit halothane and enflurane using an in-circle Goldman vaporizer. *Br J Anaesth* 53, 1285-90.
- Keidan I, Fine GF, Kagawa T, Schneck FX, Motoyama EK (2000) Work of breathing during spontaneous ventilation in anesthetized children: a comparative study among the face mask, laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg* 91, 1381-1388.
- Kelly JM, Kong KL (2011). Accuracy of ten isoflurane vaporisers in current clinical use. *Anaesthesia* 66, 682-688.
- Kirpalani H, Kechagias S, Lerman J (1991) Technical and clinical aspects of capnography in neonates. *J Med Eng Tech* 15, 54-61.

- Kleemann PÁG (1994) Humidity of anesthetic gases with respect to low flow anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 22, 396-408.
- Klide AM, Hopkins JL, Quast LS (1984) A comparison of high and low flow halotane anesthesia in the dog. *The Circular* 1, 7-8.
- Komesaroff D (1994) Low flow anaesthesia--an Australian devotee's perspective. *Anaesth Intensive Care* 22, 343-4.
- Lai YL (1992) Comparative ventilation of the normal lung. In: Parent RA, ed. *Treatise of Pulmonary Toxicology. Vol. 1: Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton, FL, CRC Press, pág 219–224.
- Lin CY, Mostert JW, Benson DW (1980) Closed circle system. A new direction in the practice of anesthesia. *Acta Anesth Scand* 24, 354-361.
- Lin CY (1994) Uptake of anaesthetic gases and vapours. *Anaesthesia and intensive care*, 22(4), 363–373.
- Lockwood GC, Chakrabarti MK, Whitman JG (1993) The uptake of isoflurane during anesthesia. *Anaesthesia* 48, 48-52.
- Lowe H (1979) The anesthetic continuum. En: Aldrete JA, Lowe HJ, Virtue RW, eds. *Low flow and closed system anesthesia*. Grune & Stratton, New York, pág 11-38.
- Lowe HJ (1972) *Dose-regulated Pentrane Anesthesia*. Abbott Laboratories, Chicago.
- Lowe HJ, Ernst EA (1981) *The Quantitative Practice of Anesthesia*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Lumb AB (2005) Apáglied physiology. *Anaesthesia*. In: Lumb AB, ed. *Nunn's apáglied respiratory physiology*. 6ta ed. St Louis: Elsevier, pág 297–326.

- Manley SV, McDonell WN (1980) Anesthetic pollution and disease. J Am Vet Med Assoc 176, 515-518.
- Meier A, Jost M, Rüegger M, Knutti R, Schlatter C (1995) Narcotic gas cargo of personnel in pediatric anesthesia. Anaesthesist 44, 154-62.
- Moens Y (1988) Introduction to the quantitative technique of closed circuit anesthesia in dogs. Vet Surg 17, 98-104.
- Moens Y, Gootjes P, Lagerweij E (1991) The influence of methane on the infrared measurement of halothane in the horse. J Vet Anaesth 18, 4-7.
- Morimoto Y, Tamura T, Matsumoto S, Nakamura M, Makino A, Oka H, Shimizu K, Miyauchi Y (1998) [Carbon monoxide concentrations during low flow anesthesia]. [Japanese] Masui 47, 90-3.
- Morita S, Latta W, Hambro K, Snider MT (1985) Accumulation of methane, acetone, and nitrogen in the inspired gas during closed circuit anesthesia. Anesth Analg 64, 343-347.
- Morris L (1974) Revell circulator and vapor concentration. En: Aldrete JA, Lowe HJ, Virtue RW, eds. Low flow and closed system anesthesia. Grune & Stratton, New York, 1979. pág 273-278.
- Mosley (2015) Anesthesia Equipment En: Veterinary anesthesia and analgesia. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson S (eds). Wiley & Sons, Inc, pág 297-331.
- Moyle JT, Davey A (1998) Breathing systems and their components. En: Ward's Anaesthetic Equipment (4<sup>ta</sup> edn). W.B. Saunders, Londres, pág 109-138.
- Muir III WW, Gadawski J (1998) Cardiorespiratory effects of low-flow and closed circuit inhalation anesthesia, using sevoflurane delivered with an in-circuit vaporizer and concentrations of compound A. Am J Vet Res 59, 603-608.

- Muir WW, Hubbell JA (1989) Handbook of veterinary anesthesia. 2<sup>da</sup> edición. St Louis, CV Mosby, USA.
- Munson ES, Eger EI, Bowers DL (1973) Effects of anesthetic depressed ventilation and cardiac output anesthetic uptake. *Anesthesiology* 38, 251-256.
- Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, McCrystal CB, Jones DS, Fee JP (1999) Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. *Anesthesiology* 91,1342-8.
- Mushin WW, Jones PL (1987) En: Physics for the anesthetists. Macintosh, Mushin and Epstein eds. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Neff WB, Burke SF, Thompson RA (1968) Venturi Circulator for anaesthetic systems. *Anaesthesiology* 29, 838.
- Nesi JA (1974) Nociones de física aplicada a la anestesiología. *Rev Arg Anest* 2, 3-140.
- Nunn JF, Hill DW (1960) Respiratory dead space and arterial to end- tidal CO<sub>2</sub> difference in anesthetized man. *J Appl Physiol* 15, 383-9.
- Olson KN, Klein LV, Nann LE, Soma LR (1993) Closed-circuit liquid injection isoflurane anesthesia in the horse. *Vet Surg* 22, 73-78.
- Otero P, Guerrero J, Bonafine R, Hallu RE (2001) Closed circuit anaesthesia of dogs with halothane and isoflurane, incorporating a vaporizer. *Selecciones Veterinarias* 9, 36-41.
- Revell DG (1959) A circulator to eliminate mechanical dead space in circle absorption systems. *Can Anaesth Soc j* 6, 98-103.
- Roffey PJ, Revell DG, Morris LE (1961) An Assessment of the Revell Circulator. *Anesthesiology* 22, 583-590.

- Rolly G, Versichelen LF, Mortier E (1994) Methane accumulation during closed-circuit anesthesia. *Anesth Analg* 79, 545-547.
- Brockwell RC, Andrews JJ (2010). *Inhaled Anesthetic Delivery Systems* En: Miller RD (2010) *Miller's anesthesia* (7<sup>ma</sup> ed.). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, pág 667-710.
- Schoenborn BP (1965) Binding of xenon to horse haemoglobine. *Nature* 208, 760-762.
- Schoenborn BP (1967) Binding of ciclopropane to sperm whale myoglobine. *Nature* 214, 1120-1122.
- Severinghaus JW (1954) The rate of uptake of nitrous oxide in man. *J Clin Invest* 33, 1183-1189.
- Severinghaus JW (1963) Rol of lung factors. En *Uptake and distribution of anesthetic agents*. Ed Paper, E.M., Kitz, R.J. Ch.6. McGraw Hill, New York.
- Smith BE (1995). History of automated delivery of anesthetic agents. *Int Anesthesiol Clin* 33, 1-8.
- Smith JC, Bolon B (2002) Atmospheric waste isoflurane concentrations using conventional equipment and rat anesthesia protocols. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 4, 10-17.
- Smith JC, Bolon B (2006). Isoflurane leakage from non-rebreathing rodent anaesthesia circuits: comparison of emissions from conventional and modified ports. *Lab Anim* 40, 200-209.
- Stabernack CR, Brown R, Laster MJ, Dudziak R, Eger EI (2000) Absorbents differ enormously in their capacity to produce compound A and carbon monoxide. *Anesth Analg* 90, 1428-1435.

- Steffey EP, Howland D (1977) Rate of change of halothane concentration in a large animal circle anesthetic system. *Am J Vet Res* 38, 1993-1996.
- Steffey EP, Howland D (1980) Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 41, 821-825.
- Steffey EP, Mama KR, Brosna RJ (2015) Inhalation anesthetics. En: *Veterinary anesthesia and analgesia*. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson S (eds). Wiley & Sons, Inc, pág 297-331.
- Steward A, Allott PR, Mapleson WW (1973) Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anaesth* 45, 282-293.
- Strauss JM, Hausdörfer J (1993) Accumulation of acetone in blood during long-term anaesthesia with closed systems. *Br J Anaesth* 70, 363-364.
- Strum DP, Eger EI (1987) Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline and olive oil. *Anesth Analg* 66, 654-657.
- Struys M, Kalmar A, De Baerdemaeker L, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, Buschke W (2005) Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Brit j Anaesth* 94, 306-317.
- Terrell RC (1984) Physical and chemical properties of anaesthetic agents (with an apágendix on the manufacture of isoflurane). *Br J Anaesth* 56, Supágl 1, 3S-7S.
- Versichelen LF, Bouche ML, Rolly, Van Bocxlaer JF, Struys MM, De Leenheer AP, Mortier EP (2001) Only carbon dioxide absorbents free of both NaOH and KOH do not generate compound A in vitro closed-system sevoflurane. *Anesthesiology* 95, 750-5.



- Vesishelen L, Rolly G, Vermulen H (1996) Accumulation of foreign gases during closed system anaesthesia. *Br J. Anaesth* 76, 668-72.
- Virtue RW (1974) Minimal flow nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 40, 196-198
- Wagner AE, Bednarski RM (1992) Use of low flow and closed-system anesthesia. *J Am Vet Med Assoc* 200, 1005-1011.
- Walker TJ, Chakrabarti MK, Lockwood GC (1996) Uptake of desflurane during anesthesia. *Anaesthesia* 51, 33-6.
- Waters RM (1924) Clinical scope and utility of carbon dioxide filtration in inhalation anesthesia. *Anesth Analg* 3, 20-28.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI (1991a) Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72, 316-324.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A. (1991b) Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74, 489-498.

## ***IX. ANEXO***



REPÚBLICA ARGENTINA  
PODER EJECUTIVO NACIONAL  
MINISTERIO DE INDUSTRIA  
SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL

**RICHELET & RICHELET**

ATTORNEYS AT LAW  
PATENT AGENTS

RECONQUISTA 572 - C1003/ABN - BUENOS AIRES  
ARGENTINA

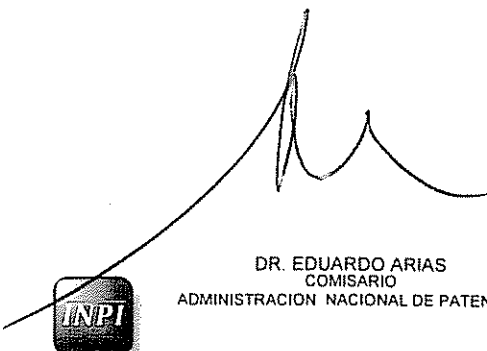
TÍTULO DE  
**PATENTE DE INVENCION**

AR054695B1

LA ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES, CONFORME LO RESUELTO EN EL EXPEDIENTE RESPECTIVO Y EN VIRTUD DE LO DISPUESTO POR LA LEY 24.481 (T.O.1996), Y SU DECRETO REGLAMENTARIO (DECRETO 260/96, ANEXO II), EXTIENDE EN NOMBRE DE LA NACION ARGENTINA EL PRESENTE TITULO A OTERO, PABLO EZEQUIEL

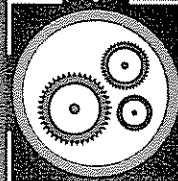
QUE ACREDITA LA CONCESION DE PATENTE DE INVENCION SOBRE: DISPOSITIVO PARA EL SUMINISTRO DE ANESTESIA CUYA DOCUMENTACION ANEXA ES COPIA FIEL DE LA DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL CONFORME A LO ESTABLECIDO EN EL ART. 35 DE LA LEY 24.481 (DECRETO 260/96 - ANEXO I), EL TERMINO POR EL QUE SE ACUERDA LA PATENTE ES POR VEINTE AÑOS IMPRORROGABLES CONTADOS A PARTIR DE LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD, POR LO CUAL EXPIRARA EL DIA:  
13 DE OCTUBRE DE 2025

BUENOS AIRES, 27 DE DICIEMBRE DE 2012

  
DR. EDUARDO ARIAS  
COMISARIO  
ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES



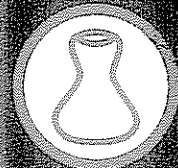
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL  
ARGENTINA



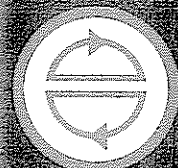
Patentes de Invención  
Modelos de Utilidad



Marcas



Modelos y Diseños  
Industriales



Transferencia de  
Tecnología



Información  
Tecnológica

